

#2

Rec'd PCT/PTO 05 OCT 2004



REC'D 09 MAY 2003	
WIPO	PCT

10/510673

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 15 131.8

Anmeldetag: 05. April 2002

Anmelder/Inhaber: Euroceltique S.A., Luxemburg/LU

Bezeichnung: Matrix zur verzögerten, gleichbleibenden und unabhängigen Freisetzung von Wirkstoffen

IPC: A 61 K 9/26

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Faust

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

München · Hamburg · Düsseldorf
New York

Patentanwälte

Dr. Walter Maiwald (München)
Dr. Volker Hamm (Hamburg)
Dr. Stefan Michalski (Düsseldorf)
Dr. Regina Neuefelnd (München)
Dipl.-Ing. Udo Preuss (München)
Dipl.-Ing. Korbinian Kopf, M.A. (München)
Dr. Norbert Hansen (München)

Rechtsanwalt

Stephan N. Schneller (München)

In Kooperation mit:

Maiwald Inc., New York
Dipl.-Ing. Korbinian Kopf, M.A.
U.S. Patent Agent

Dr. Schmidt-Felzmann & Kozianka
Rechtsanwälte (Hamburg)

Parr · Tauche ·
Leutheusser-Schnarrenberger
Rechtsanwälte (München · Starnberg)

Aktenzeichen
Neuanmeldung
Euroceltique S.A.

Unser Zeichen
E 7734 / WM

München,
5. April 2002

Euroceltique S.A.

122, Boulevard de la Petrusse, 2330 Luxemburg, Luxemburg

Matrix zur verzögerten, gleichbleibenden und unabhängigen
Freisetzung von Wirkstoffen

Die Erfindung betrifft eine lagerstabile, pharmazeutische Formulierung, umfassend mindestens einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff in einer im wesentlichen nicht-quellenden Diffusionsmatrix, wobei der oder die Wirkstoffe aus der Matrix verzögert, gleichbleibend und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängig freigesetzt werden. Die Matrix wird hinsichtlich ihrer wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Gehalte an Ethylcellulose und mindestens einem Fettalkohol ausgeprägt.

WM:DB:rp

Postfach 330523 · 80065 München · Elisenhof · Elisenstrasse 3 · 80335 München
Tel. +49 (0)89 74 72 660 · Fax +49 (0)89 77 64 24 · <http://www.maiwald.de> · info@maiwald.de
Geschäftsführer: Dr. Walter Maiwald · Dr. Volker Hamm · Dr. Stefan Michalski · Dr. Regina Neuefelnd · Dipl.-Ing. Udo Preuss · Dipl.-Ing. Korbinian Kopf · Dr. Norbert Hansen · Stephan N. Schneller

Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von lagerstabilen, pharmazeutischen Formulierungen, umfassend mindestens einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff in einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix, wobei der oder die Wirkstoffe aus der Matrix verzögert, gleichbleibend und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängig freigesetzt werden.

Retard-Formulierungen von Arzneiformen nehmen bei der Entwicklung von verbesserten Therapieformen eine zentrale Rolle ein. Es ist das Ziel aller Retard-Arzneiformen, eine längere Dauer der pharmakologischen Antwort nach der Verabreichung eines Medikaments zu erreichen, als sie durch die Verabreichung eines Medikaments, das zur unmittelbaren Freisetzung der Wirkstoffe formuliert ist, zu erreichen ist. Retard-Arzneiformen, die eine relativ hohe Wirkstoffdosis enthalten und diese kontrolliert und gesteuert über einen längeren Zeitraum freisetzen (typischerweise 2 bis 16 Stunden), gewährleisten, dass die Einnahmefrequenz des Medikaments für den Patienten reduziert ist und somit die Einnahmebeständigkeit von Seiten des Patienten (Compliance) erhöht ist.

Die längere Freisetzungsdauer und damit die längere Wirkung der Wirkstoffe, wie sie durch Retard-Arzneiformen gewährleistet ist, ist darüber hinaus für viele therapeutische Vorteile verantwortlich, die durch kurzzeitig wirkende, schnell freisetzende Arzneiformen nicht erreicht werden können. Durch Retard-Arzneiformen kann die Therapie z.B. über Nacht fortgesetzt werden, ohne den Schlaf der Patienten zu unterbrechen. Dies spielt z.B. bei der Behandlung von Epilepsie-Patienten eine Rolle, bei denen auf diese Weise das Auftreten von nächtlichen Anfällen verhindert werden kann. Ebenso wird auf diese Weise Patienten, die an chronischen Schmerzen leiden, eine ungestörte Nachtruhe ermöglicht.

Aus medizinisch-pharmakologischer Sicht liegt ein Vorteil der Retard-Formen in einer sehr gleichmäßigen Wirkstoffkonzentration im Blut, die zu einer lang anhaltenden Wirkung und zu verminderten Nebenwirkungen führt. Die Verminderung von Nebenwirkungen spielt z.B. bei

der Verwendung von Opioiden in der Schmerztherapie eine entscheidende Rolle. Zu den bei der Verwendung von Opioiden auftretenden Nebenwirkungen gehört u.a. die Gefahr einer Suchtentwicklung. Da das Abhängigkeitspotential eines Wirkstoffs nicht nur durch den Wirkstoff an sich, sondern insbesondere durch die Art der Darreichung und die damit verbundene Pharmakodynamik definiert wird (z.B. durch die Schnelligkeit der Anflutung des Wirkstoffs im Gehirn), kann durch die verzögerte Freisetzung eines Opioid-Analgetikums das Abhängigkeit-verursachende Potential solcher Wirkstoffe reduziert werden (Nolte, T.: STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie, 2001, Band 2).

Dadurch, dass Retard-Formen gleichmäßig hohe Wirkstoffkonzentrationen im Blut ermöglichen, wird die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs erhöht. Zur Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs tragen eine Vielzahl von Faktoren bei. Dazu gehören die Wirkstoffkonzentration in der jeweiligen physiologischen Flüssigkeit (z.B. im Blut), die Resorbierbarkeit des Wirkstoffs über Membranen hinweg (z.B. bei der Resorption im Magen- und/oder Darmbereich) und die Verfügbarkeit des Wirkstoffs an der gewünschten Gewebestelle.

Damit ein Wirkstoff z.B. im Darmbereich resorbiert werden kann, muss er sich in Lösung befinden. Die Zeitdauer, die ein bestimmter Anteil eines Wirkstoffs, der in der Einheitsdosis einer Arzneiform enthalten ist, braucht, um in der entsprechenden physiologischen Flüssigkeit gelöst zu werden, wird als Auflösungszeit oder auch als Freisetzungszeit bzw. Freisetzungsrate bezeichnet. Die Auflösungszeit eines Wirkstoffs wird bestimmt als der Anteil der Menge des Wirkstoffs, der von der Doseinheit über einen bestimmten Zeitraum freigesetzt wird. Diese Bestimmung wird mit etablierten Messmethoden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Bei der physiologischen Flüssigkeit, in der die Auflösungszeit des Wirkstoffs bestimmt wird, kann es sich z.B. um die Flüssigkeit des gastrointestinalen Systems handeln. Aus dem Stand der Technik sind viele zufriedenstellende Testmethoden für die Bestimmung der Auflösungszeit von pharmazeutischen Zusammensetzungen (und entspre-

chend der Freisetzungsraten der aktiven Wirkstoffe) bekannt. Diese Testmethoden sind in offiziellen Kompendien weltweit beschrieben.

Zu den verschiedenen Faktoren, die die Auflösungszeit von pharmazeutischen Zusammensetzungen und damit die Freisetzungsraten von Wirkstoffen beeinflussen, zählen u.a. die Oberfläche der pharmazeutischen Zusammensetzung, die dem Lösungsmedium zugänglich ist, der pH-Wert des Lösungsmediums, die Löslichkeit des Wirkstoffs im Lösungsmedium und die Sättigungskonzentrationen von gelösten Materialien im Lösungsmedium.

Trotz der vielfältigen Faktoren, die sowohl die Auflösung eines Wirkstoffs im Lösungsmedium als auch die Resorption des Wirkstoffs beeinflussen, konnte gezeigt werden, dass eine gute Korrelation zwischen der *in vitro* Auflösungszeit einer Arzneiform und der *in vivo* Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs besteht. Diese Korrelation ist derartig gut etabliert, dass die Auflösungszeit (Freisetzungsraten des Wirkstoffs) als ein generell akzeptiertes Kriterium für die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs einer Arzneimittelformulierung gilt. In Anbetracht dieser Beziehung ist es klar, dass die Freisetzungsraten, wie sie für den Wirkstoff einer pharmazeutischen Formulierung bestimmt wird, eine der wichtigen fundamentalen Eigenschaften ist, die berücksichtigt werden muss, wenn Retard-Formulierungen bewertet werden.

Im Stand der Technik sind verschiedene Maßnahmen bekannt, die die Formulierung von Retard-Arzneiformen erlauben. Diesen Maßnahmen ist gemeinsam, dass die Wirkstoffe mit Hilfsstoffen zu Formkörpern, z.B. Tabletten oder Dragees verarbeitet werden. Die Hilfsstoffe bilden dabei eine Freisetzungs- bzw. Auflösungsbarriere für den Wirkstoff. Je nach Art der Freisetzungsbarrieren lassen sich verschiedene Retardierungsverfahren unterscheiden. Es gibt z.B. osmotische Systeme, Systeme, bei denen die Retardierung durch eine Umhüllung bewirkt wird, oder Systeme, bei denen die Wirkstoffe in Wachse, Polymethacrylate, Gel-Bildner oder Kieselsäuren eingebettet werden. Darüber hinaus gibt es die sogenannte Matrixform, der bei

der Formulierung von Retard-Arzneiformen eine wichtige Bedeutung zukommt. Bei der Matrixform handelt es sich um eine Gerüstform unter Bindung eines Wirkstoffs an möglichst indifferente Hilfsstoffe. Je nach Matrixart kann man z.B. zwischen quellenden Matrices oder nicht-quellenden Matrices unterscheiden. Die Matrices unterscheiden sich weiterhin z.B. dadurch, ob der Wirkstoff durch reine Diffusion oder durch Erosion der Matrix freigesetzt wird (U. Schöffling, Arzneiformenlehre, 1998, 3. Auflage, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart).

Die Hilfsstoffe, die für die Herstellung von Retard-Arzneiformen verwendet werden, führen allerdings häufig zu Problemen bezüglich der Stabilität der Arzneiform während längerer Lagerungszeiten. Für Wachse ist z.B. gezeigt worden, dass sie Veränderungen unterworfen sind, so dass aufwendige Vorsichtsmaßnahmen bereits zum Zeitpunkt der Herstellung vorgenommen werden müssen, um Änderungen während der Lagerzeit zu verhindern. Arzneiformen, bei denen zur Retardierung Filmüberzüge aus Polymerschichten, die aus wässrigen Dispersionen hergestellt werden, verwendet werden, weisen ebenfalls häufig Lagerstabilitätsprobleme auf.

Im Stand der Technik sind Retard-Arzneiformen mit einer sogenannten kontrollierten Wirkstofffreisetzung, d.h. dass nicht nur die Freisetzung der Wirkstoffe verlängert ist, sondern darüber hinaus auch eine vorausbestimmte Freisetzungsgeschwindigkeit einstellbar ist, bekannt. Je nach dem, welche Polymere (Hydroxyalkylcellulosen, Polymethacrylate oder z.B. Alkylcellulosen) bei der Herstellung von z.B. Matrix-basierten Retard-Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung verwendet werden, kann sich das Freisetzungsverhalten der jeweiligen Wirkstoffe unterscheiden, wobei das Freisetzungsverhalten der Wirkstoffe oft schwer vorhersagbar ist.

Generell sollte gewährleistet sein, dass Arzneiformen einer gegebenen pharmazeutische Formulierung den jeweiligen Wirkstoff stets mit reproduzierbar gleichen Freisetzungsraten

bzw. Freisetzungsprofilen freisetzen, auch wenn die Formulierung unterschiedliche Absolutmengen des Wirkstoffs enthält. Dies ist jedoch häufig wegen der Stabilitätsprobleme, die durch die zur verzögerten Freisetzung verwendeten Stoffe bewirkt werden, nicht gegeben.

Es gibt eine Vielzahl von Retard-Arzneiformen für die verschiedensten therapeutischen Anwendungen, die häufig nur einen Wirkstoff enthalten. Das Medikament Oxygesic®, das für die Schmerztherapie eingesetzt wird, enthält z.B. als einzige analgetisch wirksame Komponente Oxycodon. Das ebenfalls für die Schmerztherapie eingesetzte Medikament Kapanol® enthält Morphinsulfat als analgetisch wirksame Komponente.

Es ist bei der Therapie verschiedenster Symptome eine übliche Strategie, den durch einen Wirkstoff häufig hervorgerufenen Nebenwirkungen durch gleichzeitige Verabreichung eines anderen Wirkstoffs, der spezifisch diese Nebenwirkungen vermindert, entgegenzuwirken. Beim Einsatz von z.B. Opioid-Analgetika in der Schmerztherapie kommt es neben der erwähnten Gefahr der Abhängigkeits- und Suchtentwicklung auch häufig zu Nebenwirkungen wie Obstipation und Atemdepression. Es ist daher versucht worden, das Sucht- und Gewöhnungspotential und/oder die anderen Nebenwirkungen von Opiod-Analgetika durch die gleichzeitige Verabreichung eines dem Opioid-Analgetikum entgegenwirkenden Antagonisten aufzuheben oder zumindest signifikant zu reduzieren.

Wegen der großen Vorteile, die solche Kombinationspräparate haben, und der allgemeinen, bereits erwähnten Vorteile von Retard-Arzneiformen besteht ein großer Bedarf an Retard-Formulierungen von solchen Kombinationspräparaten. Retard-Formulierungen von Kombinationspräparaten sollten in idealer Weise die positiven, synergistischen Effekte der unterschiedlichen Wirkstoffe mit der lang anhaltenden Freisetzung und der dementsprechend erhöhten Wirkungsdauer kombinieren.

Ein Beispiel für ein Kombinationspräparat, aus dem mehrere Wirkstoffe verzögert freigesetzt werden, ist das Präparat Valoron® der Firma Gödeke, das als analgetisch wirksame Komponente Tilidin und als Antagonisten Naloxon enthält.

Bei Kombinationspräparaten tritt häufig das Problem auf, dass Wirkstoffe mit unterschiedlichen chemischen Strukturen und physikalischen Eigenschaften in einer Matrix miteinander kombiniert werden. Diese Kombination ergibt üblicherweise verschiedene Freisetzungsprofile der beiden Wirkstoffe. Die Freisetzung beider Wirkstoffe mit gleichen Freisetzungsprofilen kann aber aus medizinischer Sicht wünschenswert sein. Gleichzeitig sollen aber beide Wirkstoffe aus der gleichen Matrix freigesetzt werden, da auf diese Weise z.B. teilbare Tabletten herstellbar sind, die für eine individuelle Dosierung geeignet sind, und der Herstellungsprozess der entsprechenden Arzneiform erheblich vereinfacht wird. Hinzu kommt, dass beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe mit unterschiedlichen Strukturen die Wirkstoffe sich bezüglich ihrer Stabilität in der Matrix bei längerer Lagerzeit unterscheiden können. Zudem kann bei solchen Kombinationspräparaten die Mengenänderung einer Komponente das Freisetzungsprofil anderer Komponenten in nicht vorhersagbarer Weise ändern, was einen erheblichen Mehraufwand bei der Herstellung von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken bedeutet, da von dem Freisetzungsverhalten des einen Präparats nicht auf das Freisetzungsverhalten des anderen Präparats geschlossen werden kann.

Arzneimittel müssen generell so formuliert sein, dass die Wirkstoffe und die anderen Komponenten der Formulierung unter Standard-Lagerbedingungen möglichst lange stabil sind und auch nach längerer Lagerzeit die vorgesehenen Freisetzungsprofile der Wirkstoffe sich nicht ändern.

Weiterhin sollte gewährleistet sein, dass das Freisetzungsprofil eines Wirkstoffs bei einer gegebenen Retard-Formulierung sich nicht in Abhängigkeit von der Menge des Wirkstoffs

ändert. Dies gilt für den Fall, dass ein einzelner Wirkstoff oder auch mehrere Wirkstoffe in der Arzneiform vorliegen.

Weiterhin sollte (auch bei Wirkstoff-Kombinationen) das Freisetzungsprofil des einzelnen Wirkstoffs bedarfsgerecht gewählt werden können. Die dafür zu treffenden Maßnahmen sollten es nicht erschweren oder gar verhindern, dass auch das Freisetzungsprofil weiterer Wirkstoffe bedarfsgerecht gewählt werden kann. Es sollte also keine wechselseitige Abhängigkeit der Freisetzungsraten vorliegen.

Für viele verschiedene therapeutische Anwendungsgebiete besteht ein großer Bedarf an Kombinationspräparaten. Insbesondere für die Schmerztherapie werden Kombinationspräparate benötigt, die aus Opiod-Analgetika und entsprechenden Antagonisten bestehen, wobei die entsprechenden Arzneiformen beide Wirkstoffe in einer verzögerten Art und Weise freisetzen und über die oben genannten Eigenschaften verfügen sollten. Matrixformulierungen, die eine verzögerte Freisetzung von Wirkstoffen im allgemeinen und Opiod-Analgetika und deren Antagonisten im speziellen gewährleisten und die oben genannten Eigenschaften aufweisen, sind aus dem Stand der Technik nicht bekannt.

Die deutsche Patentanmeldung DE 4 325 465 A1 hat die Behandlung von Nebenwirkungen während der Schmerztherapie durch ein Präparat zum Gegenstand, das aus einem Opioid-Agonisten und einem Antagonisten besteht. Kennzeichnendes Merkmal dieser bekannten Lehre ist, dass der Antagonist nicht verzögert freigesetzt werden darf, während der Opioid-Agonist verzögert freigesetzt werden soll.

Die internationale Patentanmeldung WO 99/32120 hat ebenfalls ein Präparat zum Gegenstand, das aus einem Opioid-Analgetikum und einem Antagonisten besteht. Gemäß dieser Offenbarung sollen beide Wirkstoffe verzögert freigesetzt werden. Die Lagerstabilität und die

wechselseitige Abhängigkeit der Freisetzungsprofile von Wirkstoffen ist nicht Gegenstand dieser Anmeldung.

Das schon erwähnte Schmerzmittel Valoron® ist eine Tilidin/Naloxon-Kombination. Gemäß Firmenangaben handelt es sich dabei um eine Formulierung, aus der beide Wirkstoffkomponenten verzögert freigesetzt werden. Die hierfür verwendete Matrix hat einen relevanten Anteil an Wasser-quellbarem Material (Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)) und ist daher als quellbare (und evtl. erodierende) Diffusionsmatrix anzusehen. Nachteilig bei dieser bekannten Formulierung ist, dass Tilidin und Naloxon bei gleichen Verhältnissen, aber unterschiedlichen Absolutmengen unterschiedliche Freisetzungsprofile zeigen, wenn die Freisetzung bei bestimmten pH-Werten gemessen wird. Die Freisetzungsraten von Agonist und Antagonist sind nicht voneinander unabhängig, was anscheinend durch die verwendete Retard-Formulierung bewirkt wird. Damit ist es für einen behandelnden Arzt z.B. notwendig, bei gewünschter Dosiserhöhung trotz gleichem Tilidin/Naloxon-Verhältnis aufwendige Titrationsexperimente für den einzelnen Patienten durchzuführen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Freisetzungsverhalten der beiden Wirkstoffe konstant bleibt. Das Spektrum der für den behandelnden Arzt bereitstehenden therapeutischen Mengen des Analgetikums ist eingeschränkt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Formulierungen für pharmazeutische Präparate zur Verfügung zu stellen, die gewährleisten, dass die Wirkstoffe der Präparate aus dem Präparat verzögert freigesetzt werden, über einen langen Lagerzeitraum stabil sind und die Freisetzung eines Wirkstoffs auch bei Einsatz unterschiedlicher Mengen des Wirkstoffs sich nicht ändert. Darüber hinaus ist es eine Aufgabe der Erfindung, Formulierungen für pharmazeutische Präparate zur Verfügung zu stellen, die die genannten Eigenschaften aufweisen und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe gewährleisten, dass keine wechselseitige Abhängigkeit der Freisetzungsprofile der Wirkstoffe untereinander vorliegt.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen zur Verfügung zu stellen, die mindestens einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff enthalten und aus denen die Wirkstoffe verzögert, in reproduzierbar gleichbleibender Weise und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängig voneinander freigesetzt werden, wobei die Formulierungen auch bei längerer Lagerzeit stabil bleiben.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht insbesondere darin, Formulierungen für pharmazeutische Präparate zur Verfügung zu stellen, die den Opioid-Antagonisten Naloxon enthalten, wobei der Wirkstoff über einen langen Lagerzeitraum stabil ist und aus dem Präparat verzögert und reproduzierbar gleichbleibend freigesetzt wird. Formulierungen, die dies leisten, sind aus dem Stand der Technik nicht bekannt.

Eine zusätzliche Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Formulierungen für pharmazeutische Präparate für die Schmerztherapie zur Verfügung zu stellen, die mindestens ein Opioid-Analgetikum und mindestens einen dem oder den Opiod-Analgetika entgegenwirkenden Antagonisten enthalten, wobei die Formulierung über einen langen Lagerzeitraum stabil ist und die Wirkstoffe aus dem Präparat verzögert, reproduzierbar gleichbleibend und unabhängig voneinander freigesetzt werden.

Zur Lösung dieser und weiterer Aufgaben, die sich aus der Beschreibung der Erfindung ergeben, dienen die Merkmale der unabhängigen Patentansprüche. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen definiert.

Dabei werden die Aufgaben erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass eine pharmazeutische Formulierung zur Verfügung gestellt wird, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in einer im wesentlichen nicht-quellenden Diffusionsmatrix enthält und die Matrix in ihren wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Ethylcellulose und mindestens einen

Fettalkohol ausgeprägt wird. Es ist nämlich überraschend gefunden worden, dass nur Formulierungen mit einer (im wesentlichen) nicht- quellenden Diffusionsmatrix auf Ethylcellulosebasis und mindestens einem Fettalkohol eine verzögerte, gleichbleibende und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängige Freisetzung von Wirkstoffen gewährleisten. Die über lange Lagerzeiträume stabile erfindungsgemäße Matrixformulierung gewährleistet dauerhaft, dass die Wirkstoffe stets in vorbestimmbaren prozentualen Anteilen freigesetzt werden, ohne dass sich diese Freisetzungsraten gegenseitig beeinflussen. Bei Kombinationspräparaten, die z.B. Opioid-Analgetika und entsprechende Antagonisten enthalten, wird dadurch zum einen der Missbrauch des Medikaments verhindert, der voraussetzt, dass selektiv der Agonist aus der Formulierung extrahiert werden kann. Bei der erfindungsgemäßen Formulierung ist es unabhängig von den gewählten absoluten und relativen Gehalten an Wirkstoffen nicht möglich, den einen Wirkstoff ohne den entsprechenden anderen Wirkstoffanteil aus dem Präparat auszulaugen. Zum anderen verringern solche Präparate die Nebenwirkungen, wie sie bei der Applikation von Opioiden normalerweise auftreten. Da die Wirkstoffe aus der gleichen Matrix freigesetzt werden, ist ein vereinfachter und effizienter Herstellungsprozess möglich. Dies gilt natürlich auch für Kombinationspräparate, die andere Wirkstoffe als Opioid-Analgetika oder deren Antagonisten enthalten.

Darüber hinaus ist durch die erfindungsgemäße Formulierung eines Arzneimittels gewährleistet, dass insbesondere die Wirkstoffe bei gleichen Mengenverhältnissen unabhängig von der vorhandenen Absolutmenge das gleiche Freisetzungsverhalten zeigen. Ein solches Freisetzungsverhalten eröffnet dem Arzt, bei bekannten optimalen Wirkstoffverhältnissen (z.B. bei Opioid-Agonist/Antagonist-Verhältnissen) ein breites Spektrum an verwendbaren Absolutmengen der Wirkstoffe. Damit ist die Möglichkeit der bequemen, Patienten-individuellen Dosisanpassung sowohl zur schrittweisen Dosiserhöhung, als auch, falls erforderlich, zur schrittweisen Dosisreduktion gegeben. Diese Patienten-individuelle Dosierung ist genau wie die erhöhte Compliance unter medizinischen Aspekten äußerst sinnvoll.

Erfindungsgemäße Formulierungen erlauben auch die Herstellung von Arzneiformen, die Wirkstoffe unterschiedlicher Struktur mit gleichen Freisetzungprofilen freisetzen.

Da die vorbestimmbare Freisetzung der Wirkstoffe aus der erfindungsgemäßen Formulierung unabhängig von der Menge und der Anzahl der Wirkstoffe sich nicht ändert und aus der gleichen Matrix erfolgt, können für einmal etablierte Wirkstoffkombinationen ohne großen technischen Aufwand Präparate mit unterschiedlichen Wirkstoffmengen hergestellt werden und entsprechend Präparate für unterschiedliche therapeutisch relevante Bereiche angeboten werden.

Wesentliche Merkmale der vorliegenden Erfindung sind die verzögerte, gleichbleibende und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängige Freisetzung von Wirkstoffkomponenten aus einer nicht, jedenfalls nicht in für die Freisetzung relevantem Umfang, quellenden Diffusionsmatrix, wobei die Matrix in ihren wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Ethylcellulose und mindestens einen Fettalkohol bestimmt wird und die Wirkstoffe über lange Lagerzeiträume stabil bleiben.

Unter "verzögerter" bzw. "kontrolliert verzögerter Freisetzung" bzw. "Retardierung" ist erfindungsgemäß die Freigabe von Wirkstoffkomponenten eines Arzneimittels über einen längeren Zeitraum zu verstehen, als sie aus Arzneiformen auftreten würde, die zur unmittelbaren Freisetzung der Wirkstoffe formuliert sind. Bevorzugt ist dabei die Freisetzung über einen Zeitraum von zwei bis zwanzig Stunden, besonders bevorzugt über zwei bis sechzehn Stunden oder zwei bis zwölf Stunden, wobei die Spezifikationen die Vorgaben des Gesetzgebers erfüllen müssen.

Der Begriff "verzögerte Freisetzung" bezieht sich nicht auf die gesteuerte Freisetzung an einem definierten Ort, also dass die Wirkstoffe entweder gezielt nur im Magen oder nur im Darmbereich freigesetzt werden. Entsprechend erfolgt die Freisetzung von Wirkstoffen aus

erfindungsgemäßen Formulierungen pH-unabhängig. (Natürlich könnte eine solche örtliche Freisetzung im Einzelfall zusätzlich bewirkt werden, z.B. durch enterische Beschichtung des Arzneimittels. Das erscheint nach jetziger Kenntnis im Regelfall jedoch nicht als vorteilhaft.)

Unter „unabhängiger Freisetzung“ wird erfindungsgemäß verstanden, dass beim Vorhandensein von mindestens zwei Wirkstoffkomponenten die Änderung des Absolutgehalts einer Komponente keinen Einfluss auf die Freisetzungsprofile der anderen Komponenten hat und diese im wesentlichen nicht verändert werden. Ein solches unabhängiges Freisetzungsverhalten ist bei erfindungsgemäßen Formulierungen unabhängig vom pH-Wert, bei dem die Freisetzung gemessen wird, oder von der Art des Herstellungsprozesses der Formulierung gegeben. Insbesondere besteht die pH-Unabhängigkeit im sauren Bereich, also bei pH-Werten < 7. Das Freisetzungsprofil (bzw. -verhalten) ist dabei verstanden als der zeitliche Verlauf der Wirkstofffreisetzung aus der Formulierung, in Prozenten des Absolutgehalts an diesem Wirkstoff, wie mit üblichen Tests bestimmt.

Konkret bedeutet dies, dass z.B. das Freisetzungsprofil von Oxycodon, wie es bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination mit 12 Milligramm Oxycodon und 4 Milligramm Naloxon beobachtet wird, sich nicht ändert, wenn bei gleicher Formulierung ein entsprechendes Präparat 12 Milligramm Oxycodon, aber 6 Milligramm Naloxon enthält.

Unter „gleichbleibendem Freisetzungsverhalten“ bzw. „Freisetzungsprofil“ wird dabei erfindungsgemäß verstanden, dass die von jedem Wirkstoff pro Zeiteinheit freigesetzte prozentuale Menge des Absolutgehalts sich nicht wesentlich ändert und ausreichend konstant bleibt, wenn die Absolutgehalte geändert werden. Unter ausreichend konstanten prozentualen Mengen ist dabei zu verstehen, dass die pro Zeiteinheit freigesetzte prozentuale Stoffmenge um nicht mehr als 20%, bevorzugt um nicht mehr als 15% und besonders bevorzugt um nicht mehr als 10% um den Mittelwert schwankt. Der Mittelwert wird aus der Messung von 6 Freisetzungsprofilen bestimmt. Die pro Zeiteinheit freigesetzte Stoffmenge muss

selbstverständlich die Spezifikationen erfüllen, wie sie vom Gesetzgeber vorgeschrieben werden.

Konkret bedeutet dies, dass z. B. bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 12 mg Oxycodon und 4 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 20% Naloxon freigesetzt werden und auch bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 24 mg Oxycodon und 8 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 20% Naloxon freigesetzt werden, wobei die Abweichung in beiden Fällen nicht größer ist als 20% bezogen auf den Mittelwert (in diesem Fall 25% für Oxycodon bzw. 20% für Naloxon) ist.

Unter „lagerstabil“ ist erfindungsgemäß zu verstehen, dass die Wirkstoffgehalte einer Arzneimittelformulierung bei Lagerung unter Standardbedingungen (mindestens 2 Jahre bei Raumtemperatur und üblicher Feuchte) nicht stärker als die in den Spezifikationen bzw. Arzneibuchvorgaben angegebenen Werte von den Anfangsgehalten abweichen. Unter „lagerstabil“ ist erfindungsgemäß ebenfalls zu verstehen, dass ein erfindungsgemäß hergestelltes Präparat unter Standardbedingungen (60% relative Feuchte, 25°C) zulassungskonform lagerfähig ist.

Unter „lagerstabil“ ist erfindungsgemäß auch zu verstehen, dass Wirkstoffkomponenten nach einer Lagerungszeit unter Standardbedingungen ein Freisetzungsprofil zeigen, wie sie es bei einer unmittelbaren Verwendung ohne Lagerung gezeigt haben. Die zulässigen Schwankungen hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens sind erfindungsgemäß dadurch gekennzeichnet, dass die pro Zeiteinheit freigesetzte Stoffmenge nicht um mehr als 20%, bevorzugt um nicht mehr als 15% und besonders bevorzugt um nicht mehr als 10% bezüglich eines Mittelwertes schwanken darf. Der Mittelwert wird aus der Messung von 6 Freisetzungsprofilen bestimmt.

Der Begriff „lagerstabil“ bezieht sich dabei sowohl auf die Wirkstoffe als auch die anderen Komponenten einer erfindungsgemäßen Formulierung und somit auf die Formulierung als ganzes.

Vorzugsweise wird die Freisetzung von Wirkstoffen aus einer Retard-Formulierung unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 oder pH 6,5 mittels HPLC gemessen.

Zur Bestimmung der Lagerstabilität werden die entsprechenden Freisetzungsraten unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 mittels HPLC gemessen.

Unter "Formulierung" wird erfindungsgemäß die Zubereitung einer pharmazeutisch aktiven Substanz mit Hilfsstoffen (Formulierhilfsmittel) verstanden, mit dem Ziel, eine auf die jeweilige Anwendung optimal abgestimmte Ausbringung, Verteilung und Entfaltung des Wirkstoffs zu ermöglichen.

Eine "nicht quellende" bzw. "im wesentlichen nicht-quellende" Diffusionsmatrix ist erfindungsgemäß eine Matrixformulierung, bei der die Wirkstofffreisetzung nicht oder jedenfalls nicht in relevantem Umfang durch Quellen der Matrix (insbes. in dem physiologischen Fluid am Bestimmungsort im Körper des Patienten) beeinflusst wird.

Überraschenderweise ist jetzt gefunden worden, dass Arzneimittelformulierungen mit einer im wesentlichen nicht-quellenden Diffusionsmatrix in der Lage sind, einen oder mehrere Wirkstoffe verzögert, gleichbleibend und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängig voneinander freizusetzen, wenn die Diffusionsmatrix als gerüstbildende Substanz Ethylcellulose enthält und in ihren wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Ethylcellulose und mindestens einen Fettalkohol gebildet wird. Solche Formulierungen zeichnen sich zusätzlich durch eine gute Lagerstabilität aus. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand sind vor allem Formulierungen mit einer solchen Diffusionsmatrix in der Lage,

Wirkstoffe in der genannten erfindungsgemäßen Art und Weise freizusetzen. Formulierungen mit einer (relevant) quellenden Diffusionsmatrix oder einer erodierenden Matrix sind dazu nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht in der Lage.

Daher können wasserquellbare Substanzen und insbesondere wasserlösliche Polymere in der Regel nicht als gerüstbildende Substanzen zur Herstellung von Matrices für erfindungsgemäße Formulierungen verwendet werden. Insbesondere kommen übliche matrixbildende Polymere, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(vinylalkohole), Alginate, hydrierte Hydroxyalkylcellulose und Hydroxypropylmethylcelluloseether nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht für die Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen in Frage.

Gerüstbildende Substanzen, die in der Lage sind, nicht-quellende Diffusionsmatrices zu bilden, können zur Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen verwendet werden, wenn sie das erfindungsgemäße Freisetungsverhalten der Wirkstoffe, d.h. die verzögerte, gleichbleibende und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängige Freisetzung und die Lagerstabilität der Formulierung gewährleisten. Wasserunlösliche Polymere, die üblicherweise zur Herstellung von Retard-Arzneiformen mit einer Matrix verwendet werden, können ebenfalls nicht ohne weiteres für die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung eingesetzt werden. Übliche gerüstbildende Substanzen, wie Acrylsäure und Methacrylsäure-Copolymere, Methylmethacrylat-Copolymere, Ethoxyethylmethacrylat-Copolymere, Cyanoethylmethacrylate, Aminoalkylmethacrylat-Copolymere, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Polymethacrylate, Poly(methylmethacrylat)-Copolymere, Polyacrylamine oder Alginsäure kommen für die Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht in Frage.

Matrizes auf Polymethacrylatbasis (wie z.B. Eudragit®RS30D und Eudragit®RL30D) oder solche, die relevante Mengen von wasserquellbarem Material, insbesondere von Hydroxyalkylcellulosen wie HPMC, enthalten, wird man erfindungsgemäß nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht verwenden.

Ebenfalls wird man nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht Alkylcellulosen im allgemeinen für die Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen verwenden. Propylcellulose ist z.B. zu lipophil, um Matrizes mit erfindungsgemäßen Freisetzeigenschaften zu erhalten. Auch Methylcellulose eignet sich weniger für erfindungsgemäße Formulierungen.

Erfindungsgemäß ist die Matrix, die die verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe gewährleistet, so zu wählen, dass die Freisetzung der Wirkstoffe verzögert, gleichbleibend und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängig erfolgt und die Formulierung lagerstabil ist. Bevorzugt umfassen solche erfindungsgemäßen Matrizes Polymere auf Ethylcellulosebasis. Besonders bevorzugt ist Ethylcellulose. Insbesondere bevorzugt sind Matrizes unter Verwendung solcher Polymere, wie sie im Handel z. B. unter der Marke Surelease® E-7-7050 erhältlich sind.

Andere Retardierungsprinzipien, wie z.B. retardierende Filmüberzüge, sind nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht geeignet, um Formulierungen herzustellen, die ein erfindungsgemäßes Freisetzungsverhalten von Wirkstoffen zeigen und die gewährleisten, dass die Formulierung lagerstabil ist.

Bei erfindungsgemäßen Formulierungen mit einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix auf Ethylcellulosebasis wird der Gehalt an Ethylcellulose (bzw. Surelease® E-7-7050) in der Matrix zwischen 1 - 15 %, bevorzugt zwischen 3 - 12 %, insbesondere bevorzugt zwischen 5 -

9 % und am meisten bevorzugt zwischen 6 - 8 % betragen. Bei den Prozentangaben handelt es sich um Gewichtsprozent

Erfindungsgemäße Formulierungen enthalten neben Ethylcellulose als zweite retardierende Komponente mindestens einen Fettalkohol. Dabei kann es sich z.B. um Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetylstearyl-, Ceryl- und/oder Cetylalkohol handeln. Bevorzugt handelt es sich um Stearyl- und/oder Cetylalkohol. Der Gehalt an Fettalkohol in der Matrix beträgt zwischen 5 – 30 %, bevorzugt zwischen 10 – 25% und besonders bevorzugt zwischen 15- 20%.

Insbesondere bevorzugt ist ein Gehalt an Fettalkohol von im wesentlichen 20% bei der Herstellung der Matrix durch Sprühgranulation und im wesentlichen 18% bei der Herstellung der Matrix durch Extrusion. Bei den Prozentangaben handelt es sich um Gewichtsprozent.

Erfindungsgemäße Formulierungen können zusätzlich bei Bedarf weitere retardierende Komponenten enthalten, sofern gewährleistet ist, dass diese ein erfindungsgemäßes Freisetzen der Wirkstoffe aus der Formulierung und die Lagerstabilität der Formulierung nicht negativ beeinflussen. Bei solchen zusätzlichen retardierenden Komponenten handelt es sich bevorzugt um Polyalkylenglykole, besonders bevorzugt um Polyethylenglykole.

Erfindungsgemäße Formulierungen können neben den die Matrix bildenden Polymeren und dem Fettalkohol Füll- und Hilfsstoffe wie Granulierungsmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Farbstoffe und Fließmittel sowie Weichmacher enthalten, sofern diese die Freisetzungseigenschaften und Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Formulierung nicht beeinträchtigen.

Als Füllstoff können Zucker, wie Laktose, Glucose oder Saccharose, Stärken und deren Hydrolysate, mikrokristalline Cellulose, Cellactose, Zuckeralkohole, wie Sorbitol oder Mannitol, schwer lösliche Calciumsalze, wie Calciumhydrogenphosphat, Dialcium- oder Tricalciumphosphat verwendet werden.

Als Granulierungsmittel kann z.B. Povidon verwendet werden.

Als Fließ- oder Gleitmittel können bevorzugt hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®), Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid, Magnesium- oder Calciumstearat verwendet werden.

Als Schmiermittel werden bevorzugt Magnesiumstearat und/oder Calciumstearat verwendet.

Ebenfalls bevorzugt können Fettsäuren, wie Stearinsäure, oder Fette, wie hydriertes Rhizinusöl verwendet werden. Als bevorzugte Schmiermittel kommen weiterhin Polyethylenglykole in Frage.

Andere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe, welche nach dem Stand der Technik üblich sind, wie z.B. Netzmittel, Konservierungsmittel, Verdünnungsmittel, Granulierungshilfsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Detergentien, Puffer und/oder Antihafmittel können zudem in der kontrolliert freisetzenden Matrix enthalten sein, insofern die Formulierung ein erfindungsgemäßes Freisetzungsverhalten, d.h. die verzögerte, gleichbleibende und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängige Freisetzung der Wirkstoffe zeigt und die Wirkstoffe lagerstabil in der Matrix sind.

Bei der Verwendung der genannten Füll- und Hilfsstoffe, wie Farbstoffe und den genannten Schmier-, Gleit- und Fließmitteln und Weichmachern, ist darauf zu achten, dass erfindungsgemäß nur solche Kombinationen zusammen mit der die Matrix bildende Substanz und dem Fettalkohol eingesetzt werden können, die die erfindungsgemäßen Freisetzungseigenschaften und die Lagerstabilität der Formulierung gewährleisten.

Alle diese Formulierungsbestandteile wird man vorzugsweise so wählen, dass die Freisetzungsmatrix den Charakter einer im wesentlichen in Wasser nicht-quellenden und nicht-erodierenden Diffusionsmatrix erhält.

Erfindungsgemäß ist eine geeignete Formulierung, die als Matrix-bildende Komponenten Ethylcellulose oder Surelease® E-7-7050 und Stearylalkohol, als Fließmittel Magnesiumstearat, als Füllmittel Laktose und als Granulierungsmittel Povidon enthält, besonders bevorzugt.

Mit erfindungsgemäßen Matrices können auch Präparate hergestellt werden, die die Wirkstoffe verzögert, unabhängig, gleichbleibend und in gleichen Mengen pro Zeiteinheit freisetzen. Konkret bedeutet dies, dass z. B. bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 12 mg Oxycodon und 4 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 25% Naloxon freigesetzt werden und auch bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 24 mg Oxycodon und 8 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 25% Naloxon freigesetzt werden, wobei die Abweichung in beiden Fällen nicht größer ist als 20% bezogen auf den Mittelwert (in diesem Fall 25% Oxycodon bzw. Naloxon) ist.

Ein solches gleiches Freisetzungsverhalten beider Wirkstoffe kann unter medizinischen Aspekten wünschenswert sein.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann zur Herstellung von Präparaten in jeder üblichen Darreichungsform verwendet werden, die sich für Retard-Formulierungen grundsätzlich eignet und die gewährleistet, dass die Wirkstoffe in der erfindungsgemäßen Weise freigesetzt werden und lagerstabil in der Matrix sind. Insbesondere eignen sich Tabletten, auch Mehrschichtentabletten, Dragees und/oder Kapseln. Daneben lassen sich aber auch Darreichungsformen wie Granulate oder Pulver verwenden, wobei nur solche Darreichungsformen zulässig sind, die eine ausreichende Retardierung und ein erfindungsgemäßes Freisetzungsverhalten aufweisen.

Bei Bedarf können die erfindungsgemäß formulierten Arzneiformen Filmüberzüge aufweisen, wobei gewährleistet sein muss, dass die Filmüberzüge die erfindungsgemäßen Freisetzungs-

eigenschaften der Wirkstoffe aus der Matrix und die Lagerstabilität der Wirkstoffe in der Matrix nicht negativ beeinflussen. Solche Filmüberzüge können z.B. gefärbt sein. Solche Filmüberzüge können außerdem bei Bedarf eine Initialdosis der Wirkstoffe enthalten. Die in der Initialdosis enthaltenen Wirkstoffe werden sofort nach der Einnahme freigesetzt und der therapeutisch wirksame Blutplasmaspiegel dadurch sehr schnell erreicht. Dabei ist zu gewährleisten, dass durch den Überzug der erfindungsgemäß formulierten Arzneiformen die weitere Freisetzung der Wirkstoffe aus der Matrix nicht negativ beeinflusst wird.

Die Wirkstoffe, die in einer erfindungsgemäßen Formulierung enthalten sind und die in einer verzögerten, gleichbleibenden und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängigen Weise aus der erfindungsgemäßen Matrix freigesetzt werden und in dieser Matrix lagerstabil sind, sind nicht auf eine spezielle Klasse von Wirkstoffen beschränkt. Es kann sich dabei z.B. um antipyretische, analgetische und/oder entzündungshemmende Wirkstoffe, um geschwürshemmende Wirkstoffe, um kranzgefäßerweiternde Wirkstoffe, um periphergefäßerweiternde Wirkstoffe, um Antibiotika, um synthetische antimikrobielle Wirkstoffe, um antispasmodische Wirkstoffe, um antitussive und/oder antiasthmatische Wirkstoffe, um bronchialerweiternde Wirkstoffe, um diuretische Wirkstoffe, um Muskelrelaxantien, um schwache Beruhigungsmittel (sogenannte minor tranquilizers), um starke Beruhigungsmittel (sogenannte major tranquilizers), um beta-Blocker, um antiarrhythmische Wirkstoffe, um geschmackshemmende Wirkstoffe, um Antikoagulantien, um Antiepileptika, um Antihistaminika, um Antiemetika, um blutdrucksenkende Wirkstoffe, um sympathomimetische Wirkstoffe, um Expektorantien, um orale antidiabetische Wirkstoffe, um systemische kardiovaskuläre Wirkstoffe, um Vitamine, um Wirkstoffe für Pollakisurie und/oder um Inhibitoren für Angiotensin umsetzende Enzyme handeln.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Formulierungen, die als Wirkstoffe Opioid-Analgetika (Opioid-Agonisten) und/oder Opioid-Antagonisten enthalten.

Erfindungsgemäß sind mit Opioid-Analgetika oder Opioid-Agonisten alle Stoffe gemeint, die zur Klasse NO2A der Opioid-Analgetika nach der ATC-Klassifizierung der WHO gehören und die nach entsprechender Applikation eine analgetische Wirkung entfalten. Vorzugsweise ist dabei ein Opioid-Agonist aus der Gruppe Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Propoxyphen, Nicomorphin, Dihydrocodein, Diamorphin, Papaveretum, Codein, Ethylmorphin, Phenylpiperidin und Derivate davon, Methadon, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol, Hydrocodon gemeint. Weitere Beispiele für Analgetika sind Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pholcodein, Codein, Dihydrocodeinon, Fentanyl, 3-Trans-dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbethoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiophenon oxim, (-) β -2'-Hydroxy-2, 9-dimethyl-5-phenyl-6, 7-benzomorphan, (-)2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6, 7-benzomorphan, Pirinitramid, (-) α -5,9-Diethyl-2' hydroxy-2-methyl-6, 7-benzomorphan, Ethyl 1-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenyl-indol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2, 3-dimethyl-3- (m-hydroxy-phenyl) -piperidin, N-allyl-7 α (1-R-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronororipavin, (-)2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracylmethadol, Phenoperidin, α -d1-Methadol, α -1-Methadol, β -d1-Acetylmethadol, α -1-Acetylmethadol und β -1-Acetylmethadol. Diese Angaben sind nicht abschließend.

Besonders bevorzugt handelt es sich bei den analgetisch wirksamen Opioid-Agonisten in erfindungsgemäßen Formulierungen um Oxycodon, Hydrocodon, Hydromorphon, Morphin, Codein, Dihydrocodein, Methadon, Oxymorphon, Fentanyl und Sufentanyl. Speziell handelt es sich bei dem Opioid-Agonisten um Oxycodon.

Erfindungsgemäß sind mit Antagonisten solche Stoffe gemeint, die den Opioid-Agonisten (wie oben dargelegt) entgegenwirken. Solche Stoffe können ebenfalls der ATC-Klassifizierung der WHO entnommen werden. Erfindungsgemäß sind solche Stoffe bevorzugt, die

bei entsprechender Applikation die von den Opioid-Agonisten hervorgerufenen Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie das Suchtpotential vermindern. Dabei kann es sich u. a. um Naltrexon, Naloxon, Nalmefen, Nalorphin, Nalbuphin, Naloxonazinen, Methylnaltrexon, Ketylcyclazocin, Norbinaltorphimin, Naltrindol, 6- β -Naloxol, 6- β -Naltrexol handeln.

Besonders bevorzugt für erfindungsgemäße Formulierungen sind als Antagonisten Naltrexon, Nalmefen und Naloxon. Speziell bevorzugt ist Naloxon als Antagonist.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Formulierungen mit einer Kombination aus Oxycodon als Agonist und Naloxon als Antagonist. Dabei liegt der Agonist im Überschuss bezogen auf die Einheitsdosismenge des im Kombinationspräparat vorhandenen Antagonisten vor. Die Angabe des Überschusses des Opiod-Agonisten erfolgt üblicherweise in der Angabe der Gewichtsverhältnisse von Agonist zum Antagonisten. Im Falle von Oxycodon und Naloxon liegen bevorzugte Gewichtsverhältnisse von Agonist zu Antagonist im Gewichtsverhältnisbereich von maximal 25:1, besonders bevorzugt in Gewichtsverhältnisbereichen von 20:1, 15 : 1, 10 : 1, 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 und 1 : 1.

Enthalten erfindungsgemäße Formulierungen als Wirkstoffe Oxycodon und/oder Naloxon, wird von Oxycodon zwischen 10 und 150 mg, besonders bevorzugt zwischen 10 und 80 mg und von Naloxon-bevorzugt zwischen 1 und 50 mg pro Einheitsdosis eingesetzt.

Auch wenn dies nicht stets ausdrücklich angegeben ist, umfasst der Begriff Wirkstoff stets auch pharmazeutisch verwendbare und gleich wirkende Derivate, Salze und dergleichen. Wenn beispielsweise von Oxycodon oder Naloxon gesprochen wird, umfasst dies neben der Base deren Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Tartrat, Nitrat, Citrat, Bitartrat, Phosphat, Malat, Maleat, Hydrobromid, Hydrojodid, Fumarat, Succinat und dergleichen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Präparate können abhängig vom Anwendungsgebiet oral, nasal und/oder rektal verabreicht werden.

Erfindungsgemäße Formulierungen können hergestellt werden, indem der Wirkstoff in die Matrix z.B. durch Schmelzen, Sprüherstarren, Sprühtrocknen, Granulieren, Direkttablettieren und/oder Extrudieren eingebettet wird.

Bevorzugt können erfindungsgemäß formulierte pharmazeutische Präparate oder Vorstufen davon durch Aufbau- und/oder Abbaugranulation hergestellt werden. Bevorzugt ist die Sprühgranulation mit anschließender Trocknung der Granulate. Ebenfalls bevorzugt ist die Aufbaugranulation in einer Trommel oder auf einem Granulierungsteller. Die Granulate können dann unter Verwendung geeigneter Hilfsstoffe z.B. zu Tabletten verpresst werden. Granulierungstechniken zur Herstellung von Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung sind dem Fachmann bekannt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen oder Vorstufen davon können mit besonderem Vorteil (statt durch Granulation) durch Extrusion hergestellt werden, da hierbei Arbeitsschritte (wie z.B. das Trocknen des Granulats bei der Sprühgranulation) eingespart werden und entsprechend erfindungsgemäße Formulierungen effizient und kostengünstig hergestellt werden können.

Da es sich bei der Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen durch Extrusion um einen kontinuierlichen Herstellungsprozess handelt, können im Vergleich zu anderen Herstellungsmethoden, wie z.B. der Sprühgranulation, mehrere Arbeitsschritte entfallen, was die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen effizienter macht.

Bei der Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen durch Extrusion kann z. B. unter Verzicht auf Surelease® E-7-7050, das als Weichmacher Dibutylsebacat und zusätzliche

Komponenten enthält, direkt Ethylcellulose eingesetzt werden, was den Herstellungsprozess günstiger und effizienter gestaltet.

Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen können Extrusionsverfahren unter Verwendung von Ein- oder Mehrschneckenextrudern verwendet werden. Dabei kann es sich um gegen- oder gleichläufige Schneckenextruder handeln. Die Zufuhrate der verwendeten Komponenten ist dabei vom jeweiligen Gerät abhängig. Während der Extrusion beträgt die Temperatur der Heizzonen, in denen die Komponenten der erfindungsgemäßen Formulierung geschmolzen werden, 40 bis 120°C, 50 bis 100° C, bevorzugt 50 bis 90° C, insbesondere bevorzugt 50 bis 70° C und am meisten bevorzugt 50 bis 65° C. Dabei ist dem Fachmann klar, dass nicht in jeder der Heizzonen geheizt werden muss. Insbesondere in den ersten Heizzonen hinter dem Einfüllstutzen, wo die Komponenten gemischt werden, kann auch eine Kühlung bei vorzugsweise um die 25° C notwendig sein. Die Schneckendrehzahl bewegt sich zwischen 100 bis 500 U/min, bevorzugt zwischen 100 bis 250 U/min, besonders bevorzugt zwischen 100 bis 200 U/min und insbesondere um die 150 U/min. Die Geometrie und der Durchmesser der Düsenöffnung der verwendeten Extruder kann dabei bedarfsgerecht gewählt werden. Der Durchmesser der Düsenöffnung von Extrudern, die zur Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen verwendet werden, beträgt typischerweise zwischen 1 bis 10 mm, bevorzugt zwischen 2 bis 8 mm, besonders bevorzugt zwischen 3 bis 5 mm. Die verwendeten Extrudertypen können sich dabei im Aufbau unterscheiden und z.B. Knetelemente enthalten. Das Verhältnis der Länge/Durchmesser der Schnecke wird bei Extrudern, die zum Herstellen von erfindungsgemäßen Formulierungen verwendet werden, typischerweise um die 40:1 liegen. Typische Schneckenprofile, die zum Herstellen von erfindungsgemäßen Formulierungen durch Extrusion geeignet sind, sind in den Abbildungen 1A und 1B abgebildet. Extrusionstechniken zur Herstellung von Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung sind dem Fachmann bekannt.

In einer bevorzugten Ausführungsform zur Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen wird ein gegenläufiger Zweischnellenextruder verwendet. Es kann sich dabei z. B. um einen Extruder des Typs Micro 18 GGL der Firma Leistritz AG, Nürnberg handeln. Bei dieser bevorzugten Ausführungsform weist der Extruder keine Knetelemente auf (siehe auch Abbildung 1A). Die Zufuhrate der verwendeten Stoffe zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung liegt zwischen 1 bis 3 kg/h, bevorzugt zwischen 1 bis 2 kg/h. Insbesondere bevorzugt ist eine Zufuhrate von 1,5 kg/h. Die Temperatur der Heizzonen beträgt bevorzugt zwischen 40 bis 120°C, 50 bis 100° C, bevorzugt 50 bis 90° C, insbesondere bevorzugt 50 bis 70° C. Am meisten bevorzugt sind 50 bis 65° C. Der Extruder verfügt über 10 Heizzonen. In der ersten Heizzone werden die Komponenten in der Regel bei um die 25° C gekühlt. Die Temperatur in den anderen Heizzonen wird dann bevorzugt um die 50 bis 65° C betragen und kann von Heizzone zu Heizzone variieren. Die Schneckendrehzahl bewegt sich zwischen 100 bis 500 U/min, bevorzugt zwischen 100 bis 250 U/min, besonders bevorzugt zwischen 120 bis 200 U/min und insbesondere bevorzugt um die 150 U/min. Der Durchmesser der Düsenöffnung bewegt sich zwischen 1 bis 10 mm, bevorzugt zwischen 2 bis 8 mm oder zwischen 3 bis 5 mm. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt der Durchmesser der Düsenöffnung ungefähr 3 mm.

Generell ist die Temperatur der Heizzonen so zu wählen, dass keine Temperaturen entstehen, bei denen sich die pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe zersetzen. Die Zufuhrate und Schneckendrehzahl sind dabei so zu wählen, dass die durch Extrusion hergestellten erfindungsgemäßen Formulierungen die Wirkstoffe in verzögerter, unabhängiger und gleichbleibender Weise freisetzen und die Wirkstoffe in der Matrix lagerstabil sind. Bei erhöhter Zufuhrate muss dabei unter Umständen die Drehzahl der Schnecke entsprechend erhöht werden, um eine gleichbleibende Retardierung zu erreichen.

Für all diese Parameter gilt, dass sie von den jeweiligen Prozessbedingungen (Gerätetyp, Schneckenengeometrie, Anzahl der Komponenten etc.) abhängen und jeweils so angepasst

werden müssen, dass die durch Extrusion hergestellten erfindungsgemäßen Formulierungen die Wirkstoffe in verzögerter, unabhängiger und gleichbleibender Weise freisetzen und die Wirkstoffe in der Matrix lagerstabil sind. Wie eine solche Anpassung der Parameter durchzuführen ist, ist dem mit Extrusionstechniken vertrauten Fachmann bekannt.

Bevorzugt ist die Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen durch Extrusion, wobei die Formulierungen als Wirkstoffe Opioid-Analgetika und Opioid-Antagonisten enthalten. Besonders bevorzugt ist die Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen, die Oxycodon und Naloxon enthalten, wobei bevorzugte Gewichtsverhältnisse von Agonist zu Antagonist im Gewichtsverhältnissbereich von maximal 25:1, besonders bevorzugt in Gewichtsverhältnissbereichen von 20:1, 15 : 1, 10 : 1, 5 : 1, 2 : 1 und 1 : 1 liegen.

Im folgenden sind Beispiele beschrieben, die besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung darstellen. Weiterhin sind Beispiele aufgeführt, die zeigen, dass erfindungsgemäße Formulierungen sich wesentlich in ihrer Struktur von Formulierungen mit einer verzögerten Freisetzung unterscheiden, die unter Verwendung von üblicherweise verwendeten gerüstbildenden Polymeren hergestellt wurden. Dabei zeigen nur die erfindungsgemäß hergestellten Formulierungen eine verzögerte, gleichbleibende und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängige Freisetzung der Wirkstoffe, wobei die Formulierung lagerstabil ist. Die Beispiele sind in keiner Weise einschränkend zu deuten.

Beispiel 1 – Herstellung von Tabletten mit verschiedenen Oxycodon/Naloxon-Mengen mit einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix durch Sprühgranulation:

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die erfindungsgemäße Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten eingesetzt:

Präparat (Bezeichnung)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
Oxycodon HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
Naloxon HCl	-	5,0 mg	10,0 mg
Lactose Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidone 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Surelease	10,0 mg Feststoff	10,0 mg Feststoff	10,0 mg Feststoff
Stearylalkohol	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talk	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Mg-Stearat	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

Die verwendete Surelease® E-7-7050-Polymermischung hatten folgende Zusammensetzung:

Surelease® E-7-7050
Ethylcellulose 20 cps
Dibutylsebacat
Ammoniumhydroxid
Ölsäure
Siliciumdioxid
Wasser

Für die Herstellung der Tabletten wurden jeweils Oxycodon HCl, Naloxon HCl, Povidone 30 und Lactose Flow Lac 100 in einem Freifallmischer (Bohle) vermischt und anschließend mit Surelease® E-7-7050 in einem Wirbelschichtgranulator (GPCG3) sprühgranuliert. Das Material wurde dann über ein Comill 1,4 mm Sieb gegeben. Zusätzlich wurde ein

Granulierschritt mit geschmolzenem Fettalkohol in einem Zwangsmischer (Collette Gral) durchgeführt. Alle derart hergestellten Tablettenkerne haben ein Gewicht von 123 mg bezogen auf die trockene Substanz.

Beispiel 2: Herstellung von Tabletten mit Oxycodon und Naloxon mit einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix durch Extrusion:

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die erfindungsgemäße Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten durch Extrusion eingesetzt:

Präparat (Bezeichnung)	Oxy/Nal-Extr
Oxycodon HCl	20 mg
Naloxon HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactose Flow Lac 100	49,25 mg
Ethylcellulose 45 cpi	10 mg
Stearylalkohol	24 mg
Talkum	2,5 mg
Mg-Stearat	1,25 mg

Die angegebenen Mengen Oxycodon HCl, Naloxon HCl, Ethylcellulose 45 cpi, Kollidon 30, Lanette 18 und Lactose Flow Lac 100 wurden in einem Bowle-Freifallmischer eingewogen und vermischt. Anschließend wurde diese Mischung an einem gegenläufigen Zweischneckenextruder des Typs Micro 18 GGL der Firma Leistritz AG, Nürnberg extrudiert. Die Temperatur der Heizzone 1 betrug 25° C, die der Heizzone 2 50° C, die der Heizzone 3 bis 5 60° C, die der Heizzone 6 bis 8 55° C, die der Heizzone 9 60° C und die der Heizzone 10 65° C. Die Schneckendrehzahl betrug 150 U/min, die resultierende Schmelztemperatur betrug 87° C, die Zufuhr rate betrug 1,5 kg/h und der Durchmesser der Düsenöffnung betrug 3 mm. Das extrudierte Material wurde über ein Frewitt 0,68 x 1,00 mm Sieb gegeben. Dieses gemahlene Extrudat wurde mit Talkum und Magnesiumstearat

vermischt, die über ein 1 mm Handsieb zugegeben wurden, und zu Tabletten verpresst. Der Extruder verfügte über eine Schneckengeometrie, wie sie in Abbildung 1A dargestellt ist.

Im Vergleich zur Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten mit einer ebenfalls nicht- quellenden Diffusionsmatrix auf Surelease®-Basis durch Sprühgranulation (siehe Beispiel 1) sind beim extrudierten Präparat weniger Komponenten im Produkt enthalten.

Beispiel 3 - Freisetungsverhalten der Oxycodon/Naloxon-Tabletten aus Beispiel 1:

Es wurde die Freisetzung der Wirkstoffe über einen Zeitraum von 12 h verschiedener Tabletten Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 bzw. Ox/Nal-10 unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 mittels HPLC untersucht.

Man erkennt aus Abbildung 2 und den in der Tabelle angegebenen Werten, dass im Falle einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix auf Surelease-Basis® die Freisetzung von verschiedenen Oxycodon-Mengen unabhängig von der Naloxon-Menge gleichbleibt. Gleichermaßen ergeben sich für Naloxon bei unterschiedlichen Oxycodon-Mengen gleichbleibende Freisetzungsprofile.

Zeit (min)	Ox/Nal-0	Ox/Nal-5-O	Ox/Nal-5-N	Ox/Nal-10-O	Ox/Nal-10-N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Oxycodon oder Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. Der Mittelwert der Naloxon-Freisetzung beträgt z. B. bei

420 min 92,7%. Die maximale Abweichung bei diesem Messzeitpunkt beträgt 1%. „Oxy“ und „Nal“ stehen für Oxycodon und Naloxon und geben den jeweils untersuchten Wirkstoff an.

Beispiel 4: Freisetungsverhalten der Oxycodon/Naloxon-Tabletten aus Beispiel 2 bei verschiedenen pH-Werten:

Die Freisetzung der Wirkstoffe aus den Tabletten wurde einerseits über einen Zeitraum von 12 h bei pH 1,2, andererseits für 1h bei pH 1,2 und dann für 11h bei pH 6,5 unter Verwendung der Basket Methode nach USP mittels HPLC untersucht.

Folgende Freisetzungsraten ergaben sich bei 12 h und pH 1,2:

Zeit (min)	Oxy/Nal-Extr-1,2-O	Oxy/Nal-Extr-1,2-N
	Oxy	Nal
0	0	0
15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

Folgende Freisetzungsraten ergaben sich bei 1h und pH 1,2 und 11h und pH 6,5:

Zeit (min)	Oxy/Nal-Extr-6,5-O	Oxy/Nal-Extr-6,5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Oxycodon oder Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. „Oxy“ und „Nal“ stehen für Oxycodon und Naloxon und geben den jeweils untersuchten Wirkstoff an.

Zunächst wird aus dem Vergleich der in den Tabellen des Beispiels 4 und der Tabelle des Beispiels 3 angegebenen Werte deutlich, dass unabhängig von der Herstellungsart die Wirkstoffe in gleichbleibenden Mengen aus den Präparaten freigesetzt werden. Zum Beispiel werden von Oxycodon aus sprühgranulierten Tabletten (Ox/Nal-10-Tabletten, siehe Beispiel 3) bei 420 min 89,4% und aus extrudierten Tabletten (Oxy/Nal-Extr-1,2-O, Beispiel 4) bei 420 min 92,9% freigesetzt. Die Abweichung der Freisetzung von Oxycodon aus extrudierten Tabletten weicht damit um 1,1 % vom Mittelwert der Freisetzung von Oxycodon aus sprühgranulierten Tabletten ab (91,9% bei 420 min). Von Naloxon werden aus sprühgranulierten Tabletten (Ox/Nal-10-Tabletten, siehe Beispiel 3) bei 420 min 93,5% und aus extrudierten Tabletten (Oxy/Nal-Extr-1,2-O, Beispiel 4) bei 420 min 93,9% freigesetzt. Die Abweichung der Freisetzung von Naloxon aus extrudierten Tabletten weicht damit um 1,3 % vom Mittelwert der Freisetzung von Naloxon aus sprühgranulierten Tabletten ab (92,7% bei 420 min).

Darüber hinaus erkennt man aus dem Vergleich der in den Tabellen des Beispiels 4 angegebenen Werten und aus den Abbildungen 3A und 3B, dass unabhängig von pH-Wert, bei dem die Messung der Freisetzungsraten durchgeführt werden, die Freisetzung von Oxycodon und Naloxon ebenfalls gleich bleiben.

Beispiel 5 – Vergleichsbeispiel: Freisetungsverhalten von Valoron®-Tabletten:

Es wurde die Freisetzung der Wirkstoffe über ein Zeitraum von 7h von Valoron®-Tabletten mit 50 mg Tilidin und 4 mg Naloxon (Ti/Nal-50/4) bzw. 100 mg Tilidin und 8 mg Naloxon

(Ti/Nal-100/8) bzw. 150 mg Tilidin und 12 mg Naloxon (Ti/Nal-150/12) unter Verwendung der Basket Methode nach USP für 1h bei pH 1,2 und dann für 6h bei pH 6,5 mittels HPLC untersucht.

Man erkennt aus den Abbildungen 4A und 4B und den in der Tabelle angegebenen Werten, dass im Falle einer quellenden (und möglicherweise erodierenden) Diffusionsmatrix mit relevanten Mengen HPMC die Freisetzung von verschiedenen Tilidin-Mengen bei verschiedenen Mengen Naloxon signifikant variiert und nicht gleichbleibend ist. Dies gilt umgekehrt genauso für Naloxon. Dies bedeutet, dass bei diesem pH-Wert die Freisetzung der Wirkstoffe nicht unabhängig erfolgt.

Zeit (min)	Ti/Nal- 50/4-T	Ti/Nal- 50/4-N	Ti/Nal- 100/8-T	Ti/Nal- 100/8-N	Ti/Nal- 150/12-T	Ti/Nal- 150/12-N
	Til	Nal	Til	Nal	Til	Nal
0	0	0	0	0	0	0
60	37,2	27,6	33,9	27,3	29,9	23,3
120	47,6	31,7	46,5	33,4	41,5	28,5
180	54,7	37,4	55	41,2	48,2	35
240	59,7	44	68,2	59,5	54,5	40,1
300	65,2	50,6	82,6	72,9	60,5	47,5
360	70,3	58	85,7	82,7	67,2	56,4
420	74,2	60,8	93,1	90,9	84,9	78,9

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Tilidin oder Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. Der Mittelwert der Naloxon-Freisetzung beträgt z. B. bei 420 min 78,87%. Die maximale Abweichung bei diesem Messzeitpunkt beträgt 20,4%. „Til“ und „Nal“ stehen für Tilidin und Naloxon und geben den jeweils untersuchten Wirkstoff an.

Beispiel 6: Elektronenmikroskopischer Strukturvergleich von Tabletten aus Beispiel 1 und Beispiel 2 mit Valoron® N-Tabletten

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden Tabletten, die 20 mg Oxycodon und 10 mg Naloxon enthielten und entweder durch Sprühgranulation gemäß Beispiel 1 (Ox/Nal-10) oder durch Extrusion gemäß Beispiel 2 (Oxy/Nal-Extr) hergestellt wurden, und eine Valoron® N-Tablette mit 100 mg Tilidin und 8 mg Naloxon verwendet.

Die Abbildungen 5A und 5B zeigen unterschiedliche Vergrößerungen rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen einer Ox/Nal-10-Tablette mit erfindungsgemäßer Formulierung, die durch Sprühgranulation hergestellt wurde. Die Abbildungen 6A und 6B zeigen unterschiedliche Vergrößerungen rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen einer Oxy/Nal-Extr-Tablette mit erfindungsgemäßer Formulierung, die durch Extrusion hergestellt wurde. Die Abbildungen 7A und 7B zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der erwähnten Valoron® N-Tablette.

Aus dem Vergleich der Abbildungen erkennt man deutlich, dass Tabletten mit einer erfindungsgemäßen Formulierung unabhängig davon, ob sie durch Sprühgranulation oder durch Extrusion hergestellt wurden, eine wesentlich feinere und homogener strukturierte Oberfläche mit weniger Rissen als die Valoron-Tablette aufweisen. Dieser strukturelle Unterschied ist möglicherweise der Grund für das unterschiedliche Freisetzungsverhalten der verschiedenen Präparate.

Beispiel 7: Herstellung von Tabletten mit verschiedenen Naloxon-Mengen mit verschiedenen Matrices durch Sprühgranulation.

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die Herstellung von Naloxon-Tabletten eingesetzt:

Präparat (Bezeichnung)	Nal-5-Eud	Nal-5-Sure	Nal-10-Sure
Naloxon HCl	5,0 mg	5,0 mg	10,0 mg
Lactose Flow Lac 100	74,25 mg	74,25 mg	69,25 mg
Povidone 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
EUDRAGIT® RS 30D	10 mg Feststoff	---	---
Surelease® E-7-7050	---	10 mg Feststoff	10 mg Feststoff
Triacetin	2,0 mg	---	---
Stearylalkohol	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talkum	2,5 mg	---	---
Mg-Stearat	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

EUDRAGIT® RS 30 D ist erhältlich von Röhm GmbH, Darmstadt. Surelease® E-7-7050 ist erhältlich von Colorcon Ltd., Idstein.

Die verwendete EUDRAGIT® RS 30 D- bzw. Surelease® E-7-7050-Polymermischung hatten folgende Zusammensetzungen:

EUDRAGIT® RS 30 D	Surelease® E-7-7050
Ammoniomethacrylate copolymer B	Ethylcellulose 20 cps
Sorbinsäure	Dibutylsebacat
Natriumhydroxid	Ammoniumhydroxid
Wasser	Ölsäure
	Siliciumdioxid
	Wasser

Für die Herstellung der Tabletten wurden jeweils Naloxon HCl, Povidone 30 und Lactose Flow Lac 100 in einem Freifallmischer (Bohle) vermischt und anschließend mit EUDRAGIT®RS 30 D oder Surelease® E-7-7050 in einem Wirbelschichtgranulator (GPCG3) sprühgranuliert. Das Material wurde dann über ein Comill 1,4 mm Sieb gegeben. Zusätzlich wurde ein Granulierschritt mit geschmolzenem Fettalkohol in einem Zwangsmischer (Collette) durchgeführt. Alle derart hergestellten Tablettenkerne hatten ein Gewicht von 125 mg bezogen auf die trockene Substanz.

Beispiel 8: Herstellung von Naloxon-Tabletten mit einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix durch Extrusion

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die Herstellung von Naloxon-Tabletten durch Extrusion eingesetzt:

Präparat (Bezeichnung)	Nal-Extr
Naloxon HCl	10,0 mg
Lactose Flow Lac 100	70,25 mg
Kollidone 30	5,0 mg
Ethylcellulose 45 cpi	8,0 mg
Stearylalkohol	26,0 mg
Talkum	2,5 mg
Mg-Stearat	1,25 mg

Die angegebenen Mengen Naloxon HCl, Ethylcellulose 45 cpi, Kollidon 30, Lanette 18 und Lactose Flow Lac 100 wurden in einem Bowle-Freifallmischer eingewogen und vermischt. Anschließend wurde diese Mischung an einem gegenläufigen Zweischnckenextruder des Typs Micro 18 GGL der Firma Leistritz AG, Nürnberg extrudiert. Die Temperatur der Heizzone 1 betrug 25° C, die der Heizzone 2 50° C, die der Heizzone 3 bis 10 55° C. Die

Schneckendrehzahl betrug 140 U/min, die resultierende Schmelztemperatur betrug 65° C, die Zufuhrate betrug 1,25 kg/h und der Durchmesser der Düsenöffnung betrug 3 mm. Das extrudierte Material wurde über ein Frewitt 0,68 x 1,00 mm Sieb gegeben. Dieses gemahlene Extrudat wurde mit Talkum und Magnesiumstearat vermischt, die über ein 1 mm Handsieb zugegeben wurden, und zu Tabletten verpresst. Der Extruder verfügte über eine Schneckengeometrie, wie sie in Abbildung 1 dargestellt ist.

Im Vergleich zur Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten mit einer ebenfalls nicht-quellenden Diffusionsmatrix auf Surelease®-Basis durch Sprühgranulation (siehe Beispiel 7) sind beim extrudierten Präparat weniger Komponenten im Produkt enthalten.

Beispiel 9: Freisetungsverhalten der Naloxon-Tabletten aus Beispiel 7.

Es wurde die Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum von 16 h von jeweils zwei Tabletten (als A und B gekennzeichnet) Nal-5-Eud, Nal-5-Sure und Nal-10-Sure, die die in Beispiel 5 angegebene Zusammensetzung hatten, unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 mittels HPLC untersucht.

Man erkennt aus den Figuren 8A und 8B und den in der Tabelle angegebenen Werten, dass im Falle der nicht-quellenden Diffusionsmatrix auf Surelease-Basis® die Freisetzung von Naloxon unabhängig von der Absolutmenge sich reproduzierbar nicht ändert und weitestgehend gleich bleibt. Dies gilt für die Freisetzung von Naloxon aus einer Matrix auf Eudragit®-Basis nicht.

Zeit (min)	Nal-5-Eud-A	Nal-5-Eud-B	Nal-5-Sure-A	Nal-5-Sure-B	Nal-10-Sure-A	Nal-10-Sure-B
0	0	0	0	0	0	0
15	18,48	18,23	23,86	21,97	20,65	22,25
90	40,46	26,15	46,74	47,33	45,18	45,98
240	62,43	53,47	70,48	69,49	69,13	68,76
420	82,9	72,27	91,04	88,69	88,06	87,5
720	97,46	85,74	100,62	99,1	96,05	95,74
960	107,6	96,26	102,26	102,33	97,91	97,43

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Naloxon und sind in prozentualen Mengen angegeben. Der Mittelwert der Naloxon-Freisetzung beträgt z. B. im Falle von Nal-Sure Tabletten bei 90 min 46,3%. Die maximale Abweichung bei diesem Messzeitpunkt beträgt 2,2%. Der Mittelwert von Nal-Eud Tabletten beträgt bei diesem Messzeitpunkt 33,3% und die Abweichung 21,5%.

Beispiel 10: Freisetungsverhalten der Naloxon-Tabletten aus Beispiel 8.

Die Freisetzung der Wirkstoffe aus verschiedenen Tabletten wurde über einen Zeitraum von 12h unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 mittels HPLC untersucht.

Aus dem Vergleich der in den Tabellen angegebenen Werte und der Abbildung 9 wird deutlich, dass die Freisetzung von Naloxon unabhängig von der Herstellungsart sich reproduzierbar nicht ändert, auch wenn die Tabletten durch Extrusion hergestellt wurden.

Zeit (min)	Nal-Extr-A	Nal-Extr-B	Nal-Extr-C
	Nal	Nal	Nal
0	0	0	0
15	15,0	15,0	14,3
120	40,7	41,9	40,1
420	72,0	75,2	73,6
720	90,1	92,4	91,2

Die Freisetzungswerte beziehen auf Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. „Nal“ steht für Naloxon und gibt den untersuchten Wirkstoff an. Der Mittelwert der Naloxon-Freisetzung beträgt im Falle der Nal-Extr Tabletten bei 120 min 40,9%. Die maximale Abweichung bei diesem Messzeitpunkt beträgt 2,4%.

Beispiel 11: Elektronenmikroskopischer Strukturvergleich von Naloxon-Tabletten aus Beispiel 7 und Beispiel 8.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden Nal-Eud Tabletten gemäß Beispiel 7 mit 5 mg Naloxon (Nal-5-Eud) sowie eine Nal-Extr Tablette gemäß Beispiel 8 verwendet

Die Abbildungen 10A und 10B zeigen unterschiedliche Vergrößerungen rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen einer Nal-5-Eud Tablette. Die Abbildungen 11A und 11B zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen einer Nal-Extr Tablette mit erfindungsgemäßer Formulierung.

Aus dem Vergleich der Abbildungen erkennt man deutlich, dass die erfindungsgemäße Formulierung eine wesentlich feinere und homogener strukturierte Oberfläche aufweist. Insbesondere in Abbildungen 10A und B sind deutlich Naloxonausblühungen zu erkennen. In Abbildungen 11A und B dagegen nicht. Dieser strukturelle Unterschied ist möglicherweise der Grund für das unterschiedliche Freisetzungsverhalten der verschiedenen Präparate.

Beispiel 12: Elektronenmikroskopischer Strukturvergleich von Naloxon-Granulaten aus Beispiel 7 und Beispiel 8.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden Granulate, wie sie für die Herstellung von Nal-Sure Tabletten gemäß Beispiel 7 mit 10 mg Naloxon (Nal-10-Sure) sowie Nal-Extr Tabletten gemäß Beispiel 8 verwendet wurden, verwendet.

Die Abbildungen 12A und 12B zeigen unterschiedliche Vergrößerungen rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen von Nal-10-Sure Granulaten. Die Abbildungen 13A und 13B zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Nal-Extr Granulaten mit erfindungsgemäßer Formulierung.

Man erkennt deutlich, dass unabhängig vom Herstellungsprozess Granulate mit einer erfindungsgemäßen Formulierung über homogen strukturierte Oberflächen ohne größere Risse oder Ausblühungen verfügen. Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird vermutet, dass diese Oberflächeneigenschaften für das Freisetzungsverhalten von erfindungsgemäßen Formulierungen verantwortlich sind.

Beispiel 13: Lagerstabilität von Naloxon-Tabletten in Abhängigkeit von der verwendeten Matrix.

Es wurden mehrere Tabletten mit 5 mg Naloxon wie in Beispiel 7 beschrieben unter Verwendung von EUDRAGIT® RS 30 D oder Surelease® E-7-7050 hergestellt. Die Tabletten wurden bei 25° C und 60% relativer Feuchte gelagert. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde das Freisetzungsverhalten wie in Beispiel 6 beschrieben untersucht.

Aus den Abbildungen 14A und 14B und den Tabellen wird ersichtlich, dass bei Naloxon-Tabletten, die mit EUDRAGIT®RS 30 D formuliert wurden, die Freisetzungsprofile sich bereits nach kurzer Lagerzeit unterscheiden. Bei Tabletten, die mit Surelease® E-7-7050 formuliert wurden, ist die Freisetzung dagegen auch nach 15 Monaten Lagerzeit weitestgehend gleich.

Lagerzeit (Monate)	0	1	3,5
Präparat (Bezeichnung)	Nal-5-Eud-0	Nal-5-Eud-1	Nal-5-Eud-3,5
Zeit (min)			
15	16,46	12,66	15,06
90	30,29	28,78	30,6
240	52,94	43,85	47,5
480	71,07	57,37	62,86
720	83,29	66,68	73,58
1020	91,61	73,03	80,97

Lagerzeit (Monate)	0	3	6	15
Präparat (Bezeichnung)	Nal-5-Sure-0	Nal-5-Sure-3	Nal-5-Sure-6	Nal-5-Sure-15
Zeit (min)				
15	21,58	22,52	16,04	24,36
120	49,94	49,05	51,93	55,59
420	79,83	86,32	87,99	88,49
720	91,74	97,55	100,27	97,09

In den Tabellen ist die Freisetzung in prozentualen Mengen angegeben. Es wurde jeweils die Freisetzung von Naloxon untersucht.

Ansprüche

1. Lagerstabile, pharmazeutische Formulierung mit einem Gehalt an einem oder mehreren pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen in einer Diffusionsmatrix, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Matrix in ihren wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Ethylcellulose oder ein Polymer auf Ethylzellulose-Basis und mindestens einen Fettalkohol bestimmt wird und die Wirkstoffe aus der im wesentlichen nicht-quellenden Diffusionsmatrix verzögert, gleichbleibend und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe, unabhängig freigesetzt werden.

2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**,
dass es sich bei dem Fettalkohol um Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetylstearyl-, Ceryl- und/oder Cetylalkohol, besonders bevorzugt um Stearylalkohol handelt.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung Ethylcellulose enthält.

4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung keine relevanten Gehalte an alkalischen und/oder wasserquellbaren Substanzen, insbesondere Acrylsäurederivaten und/oder Hydroxyalkylzellulosen umfasst.

5. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung übliche pharmazeutische Formulierungshilfsstoffe wie Füllstoffe, Schmiermittel, Anti-Haft-Mittel und/oder Weichmacher enthält.

6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Füllstoffen um Zucker, bevorzugt Laktose, Glucose und/oder Saccharose, Stärken und deren Hydrolysate, bevorzugt mikrokristalline Cellulose und/oder Cellactose, Zuckeralkohole, bevorzugt Sorbitol und/oder Mannitol, schwer lösliche Calciumsalze, bevorzugt Calciumhydrogenphosphat, Dicalcium- oder Tricalciumphosphat und/oder Povidon handelt.

7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Schmiermitteln um Magnesiumstearat, Calciumstearat und/oder Calciumlaureat und/oder Fettsäuren, besonders bevorzugt um Stearinsäure handelt.

8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Anti-Haft-Mitteln um hochdisperse Kieselsäure, besonders bevorzugt um Aerosil®, Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid, Magnesium- und/oder Calciumstearat handelt.

9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Weichmachern um Dibutylsebacat handelt.

10. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Formulierung wenigstens 2 Jahre unter Standardbedingungen (60% relative Feuchte, 25°C) zulassungskonform lagerfähig ist.

11. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Wirkstoffen um Opioid-Analgetika, bevorzugt um Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Propoxyphen, Nicomorphin, Dihydrocodein, Diamorphin, Papaveretum,

Codein, Ethylmorphin, Phenylpiperidin und/oder Derivate davon, Methadon, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol und Hydrocodon und/oder Opioid-Antagonisten, bevorzugt um Naltrexon, Naloxon, Nalmefen, Nalorphin, Nalbuphin, Naloxonazinen, Methylnaltrexon, Ketylcyclazocin, Norbinaltorphimin, Naltrindol, 6- β -Naloxol und/oder 6- β -Naltrexol handelt.

12. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Opioid-Analgetikum und/oder der Antagonist in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren und gleich wirkenden Derivate, wie *der freien Base*, oder als Salze und dergleichen, besonders bevorzugt als Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Tatriat, Nitrat, Zitrat, Bitratrat, Phosphat, Malat, Maleat, Hydrobromid, Hydrojodid, Fumarat oder Succinat vorliegen

13. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Formulierung wenigstens zwei Wirkstoffe enthält, und es sich bei den Wirkstoffen um Oxycodon und Naloxon handelt, wobei Oxycodon in einem Mengenbereich von 10 bis 150 mg, bevorzugt von 10 bis 80 mg und Naloxon in einem Mengenbereich von 1 bis 50 mg pro Einheitsdosis vorliegen.

14. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie Oxycodon und Naloxon im Gewichtsverhältnisbereich von maximal 25 : 1, vorzugsweise maximal 20 : 1, 15 : 1, besonders bevorzugt von 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 und 1 : 1 enthält.

15. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung Oxycodon oder Naloxon enthält, wobei Oxycodon in einem Mengenbereich von 10 bis 150 mg, bevorzugt von 10 bis 80 mg und Naloxon in einem Mengenbereich von 1 bis 50 mg vorliegen.

16. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung als Tablette, bevorzugt Mehrschichtentablette, Kapsel, Dragee, Granulat und/oder Pulver vorliegt.

17. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Arzneiform zur oralen, nasalen und/oder rektalen Verabreichung geeignet ist.

18. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung durch Auf- und/oder Abbaugranulation, bevorzugt durch Sprühgranulation hergestellt ist.

19. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Formulierung durch Extrusion hergestellt ist.

20. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung, mit einem Gehalt an einem oder mehreren Wirkstoffen in einer Matrix zur verzögerten Wirkstoff-Freisetzung, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Matrix eine im wesentlichen nicht quellende Diffusionsmatrix ist, deren Freisetzungseigenschaften durch Gehalte an Ethylzellulose oder einem Polymer auf

Ethylzellulose-Basis sowie wenigstens einem Fettalkohol als Matrixbestandteile, und durch Extrusion oder Granulation des Matrixmaterials mit dem Wirkstoffgehalt zur Ausbildung der wirkstoffhaltigen Matrix bestimmt werden.

21. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 20, wobei die Diffusionsmatrix eine im wesentlichen nicht-erodierende Matrix ist.

22. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 20 oder 21, wobei das Matrixmaterial Ethylzellulose enthält.

23. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, wobei die Matrix durch Extrusion, insbesondere durch Schmelzextrusion gebildet wird.

24. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung mit einem wirksamen Gehalt eines Opioid-Agonisten und/oder eines Opioid-Antagonisten in einer im wesentlichen nicht- quellenden und nicht-erodierenden Diffusionsmatrix, die durch Gehalte an Ethylzellulose oder einem Polymer auf Ethylzellulose-Basis sowie wenigstens einem Fettalkohol in ihren Freisetzungseigenschaften bestimmt wird.

25. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 24, mit einem wirksamen Gehalt an Oxycodon und/oder Naloxon, wobei Oxycodon in einem Mengenbereich von 10 bis 150 mg, bevorzugt von 10 bis 80 mg und Naloxon in einem Mengenbereich von 1 bis 50 mg pro Einheitsdosis vorliegen.

26. Lagerstabile pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 24 oder 25, mit einem wirksamen Gehalt an Oxycodon und/oder Naloxon, wobei sie Oxycodon und Naloxon im Gewichtsverhältnisbereich von maximal 25 : 1, vorzugsweise maximal 20 : 1, 15 : 1, besonders bevorzugt von 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 und 1 : 1 enthält.

27. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich um ein Granulationsverfahren, bevorzugt um eine Auf- und/oder Abbaugranulation, besonders bevorzugt um eine Sprühgranulation handelt.

28. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich um ein Extrusionsverfahren unter Verwendung von gegen- oder gleichläufigen Ein- oder Mehrschneckenextrudern mit/oder ohne Knetelemente(n) handelt.

29. Verfahren nach Anspruch 28, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich um ein Extrusionsverfahren unter Verwendung von gegenläufigen Zweischnckenextrudern, bevorzugt ohne Knetelemente handelt.

30. Verfahren nach Anspruch 28 oder 29, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Temperatur der Heizelemente des Extruders zwischen 20 bis 120° C, bevorzugt 50 bis 100° C, besonders bevorzugt 50 bis 90° C und insbesondere bevorzugt 50 bis 70° C beträgt.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Durchmesser der Düsenöffnung des Extruders zwischen 1 bis 10 mm, bevorzugt zwischen 2 bis 8 mm, besonders bevorzugt zwischen 3 bis 5 mm beträgt.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 31, **dadurch gekennzeichnet**, dass die resultierende Temperatur im Extruder die Stabilität der Wirkstoffe nicht beeinträchtigt.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine lagerstabile, pharmazeutische Formulierung, die in einer nicht-
quellenden Diffusionsmatrix bevorzugt zwei Wirkstoffe enthält, wobei die Wirkstoffe aus der
Matrix in einer verzögerten, gleichbleibenden und, beim Vorhandensein mehrerer Wirkstoffe,
unabhängigen Weise freigesetzt werden und die Matrix in ihren wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Ethylcellulose und mindestens einen Fettalkohol gebildet wird. Ferner
betrifft die Erfindung Verfahren zum Herstellen einer solchen pharmazeutischen
Formulierung.

Abbildung 1A

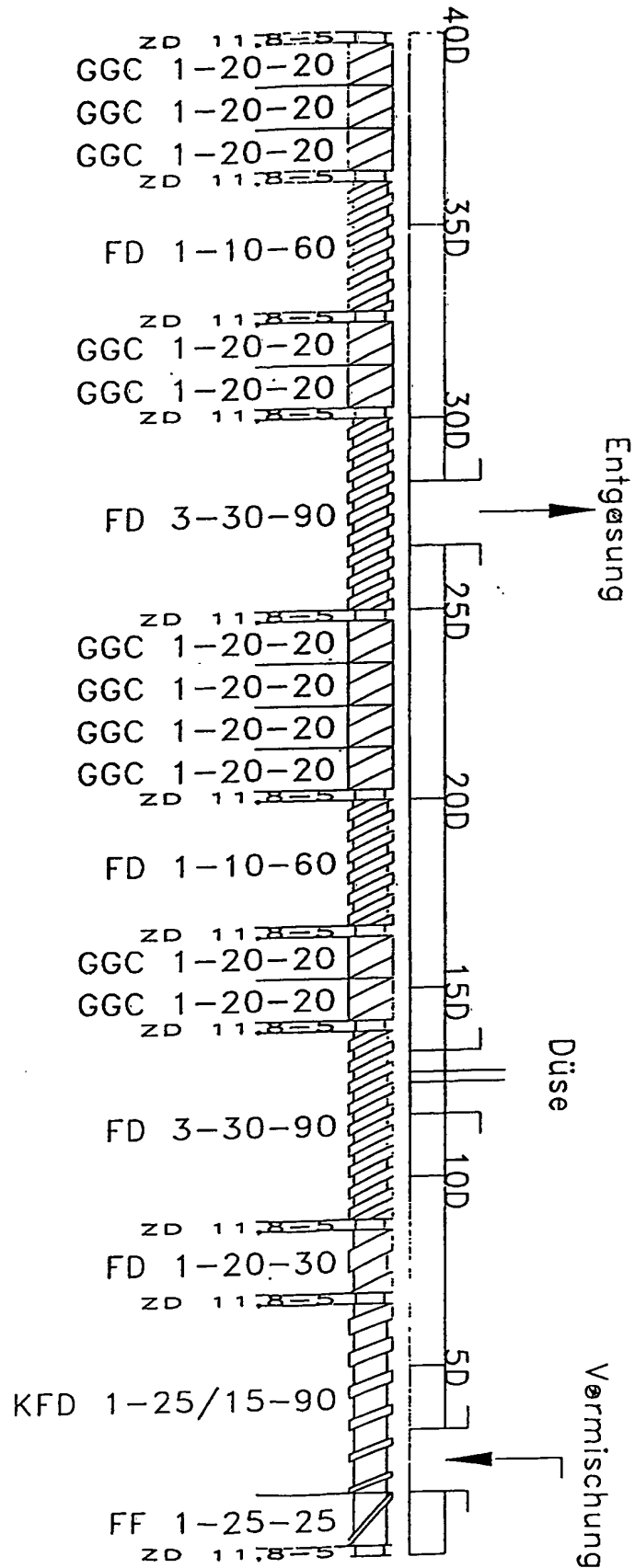


Abbildung 1B

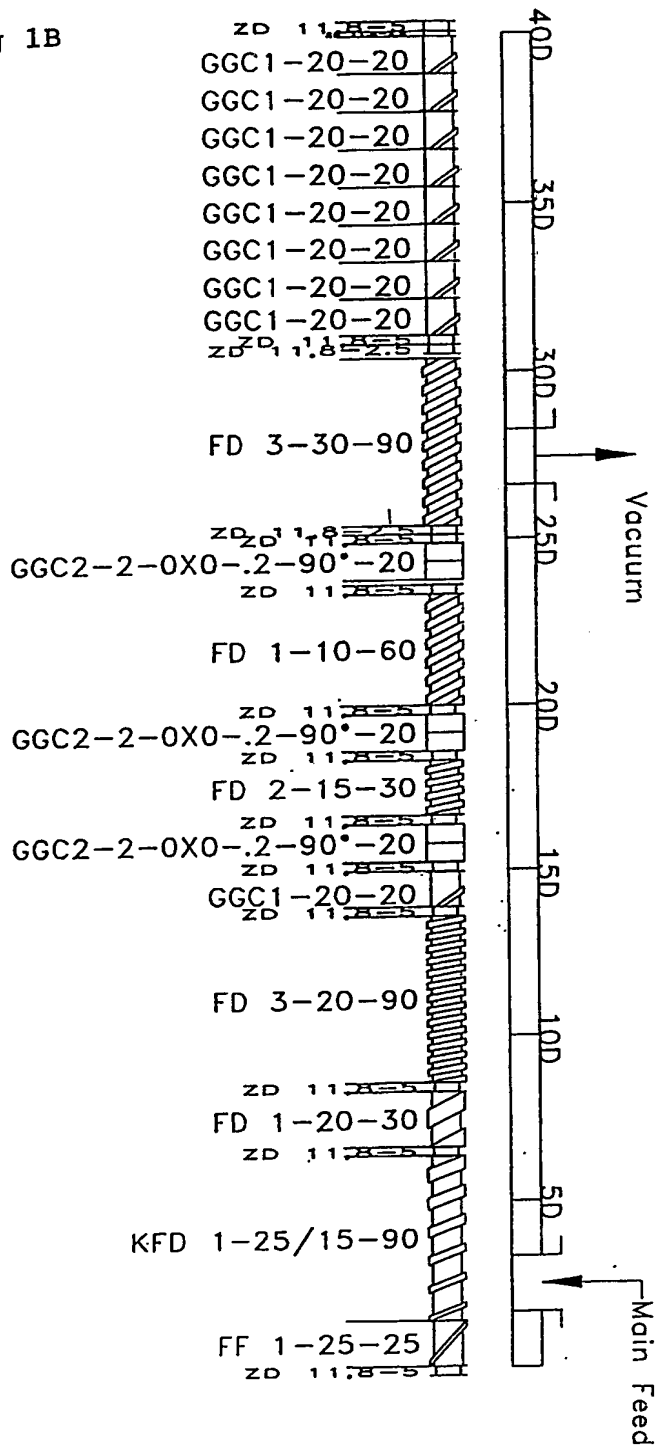


Abbildung 2

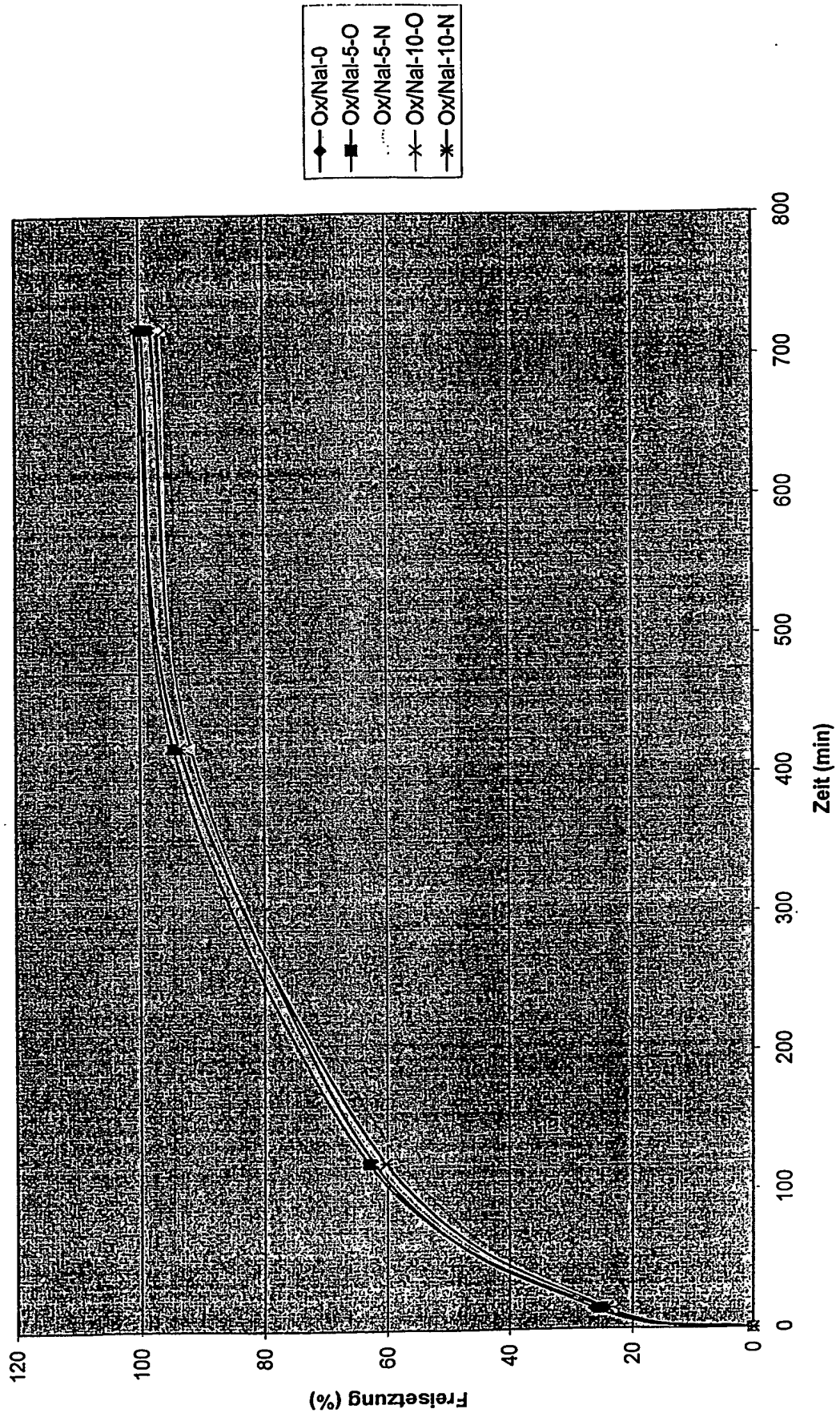


Abbildung 3A

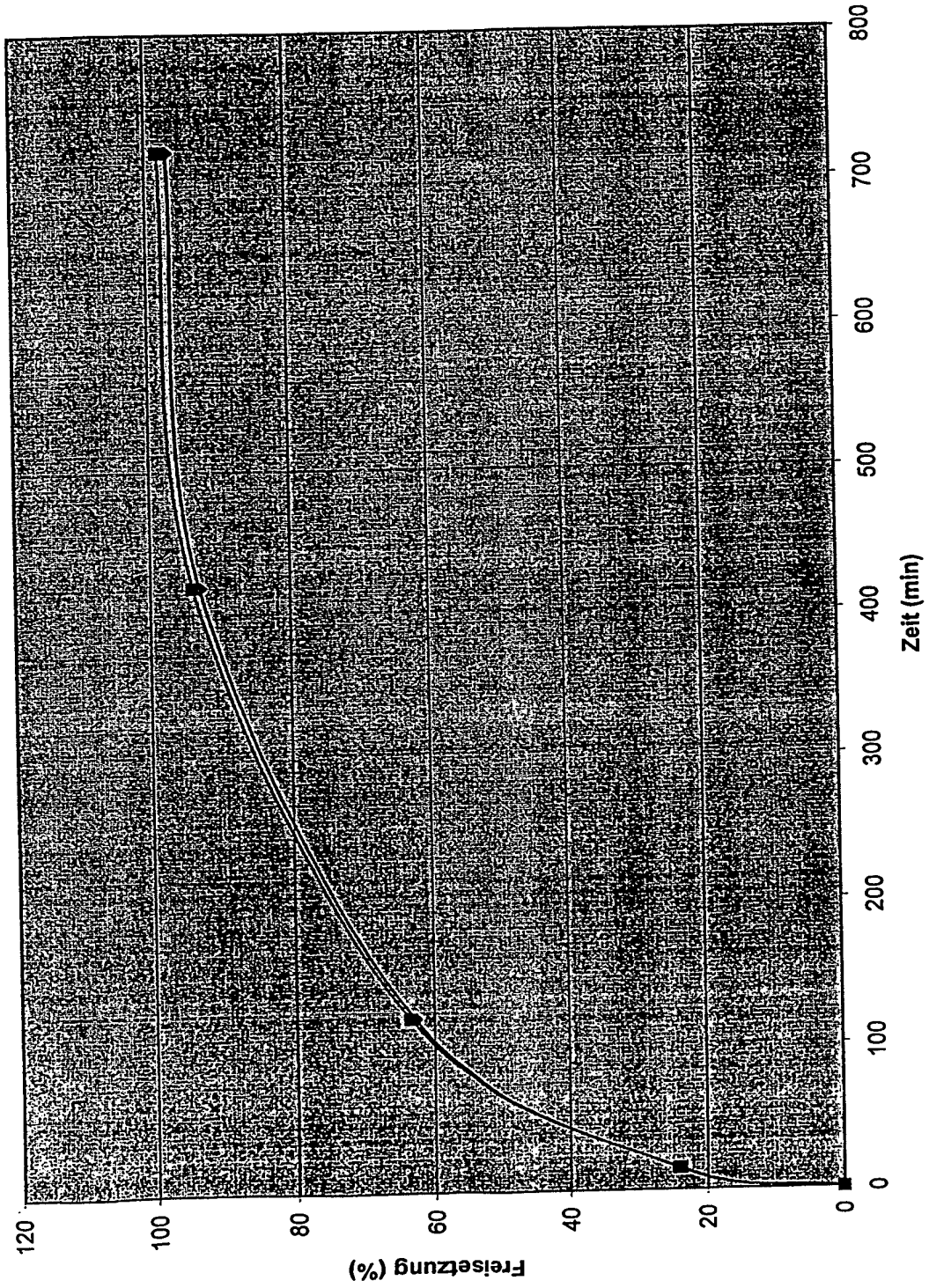


Abbildung 3B

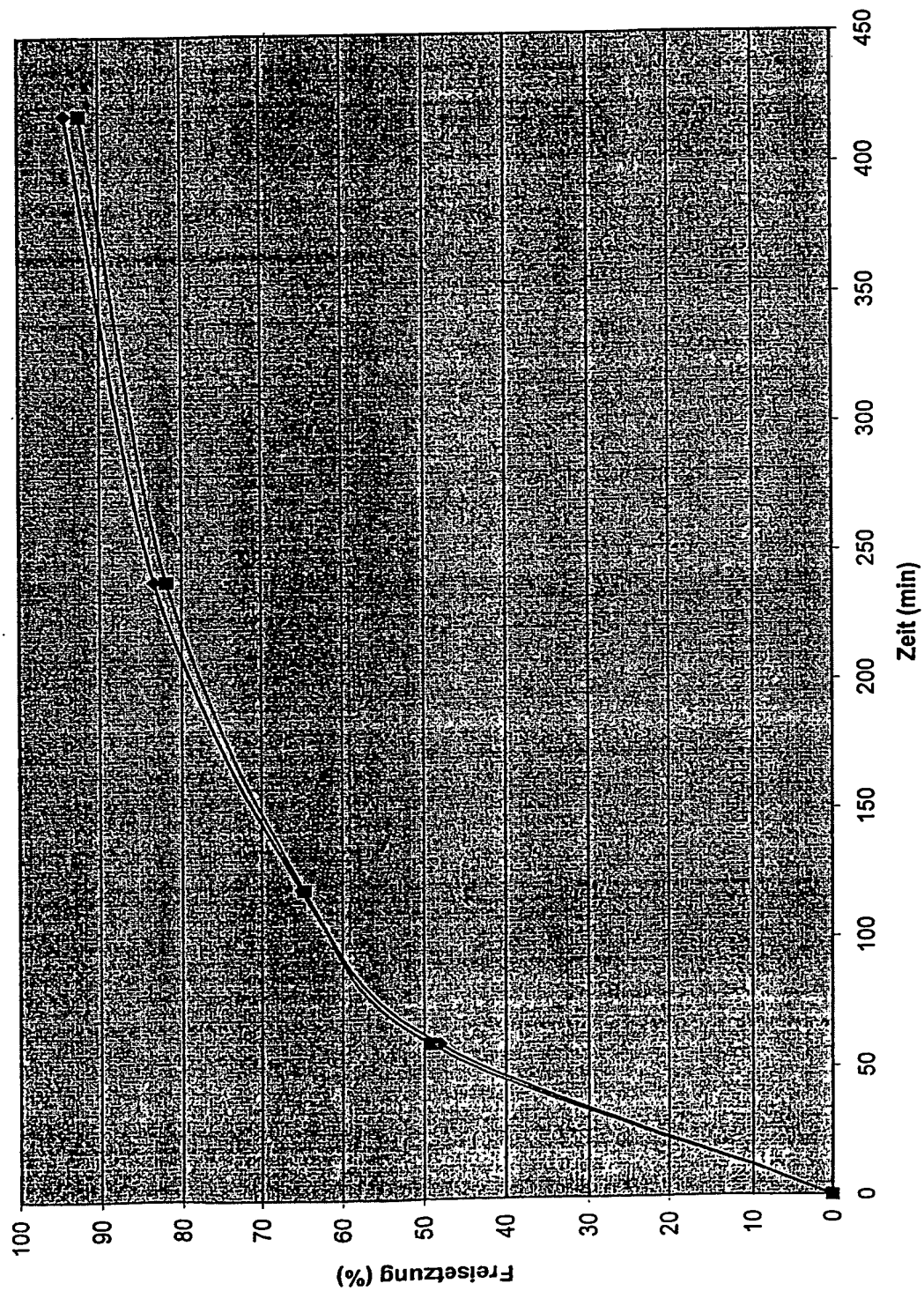


Abbildung 4A

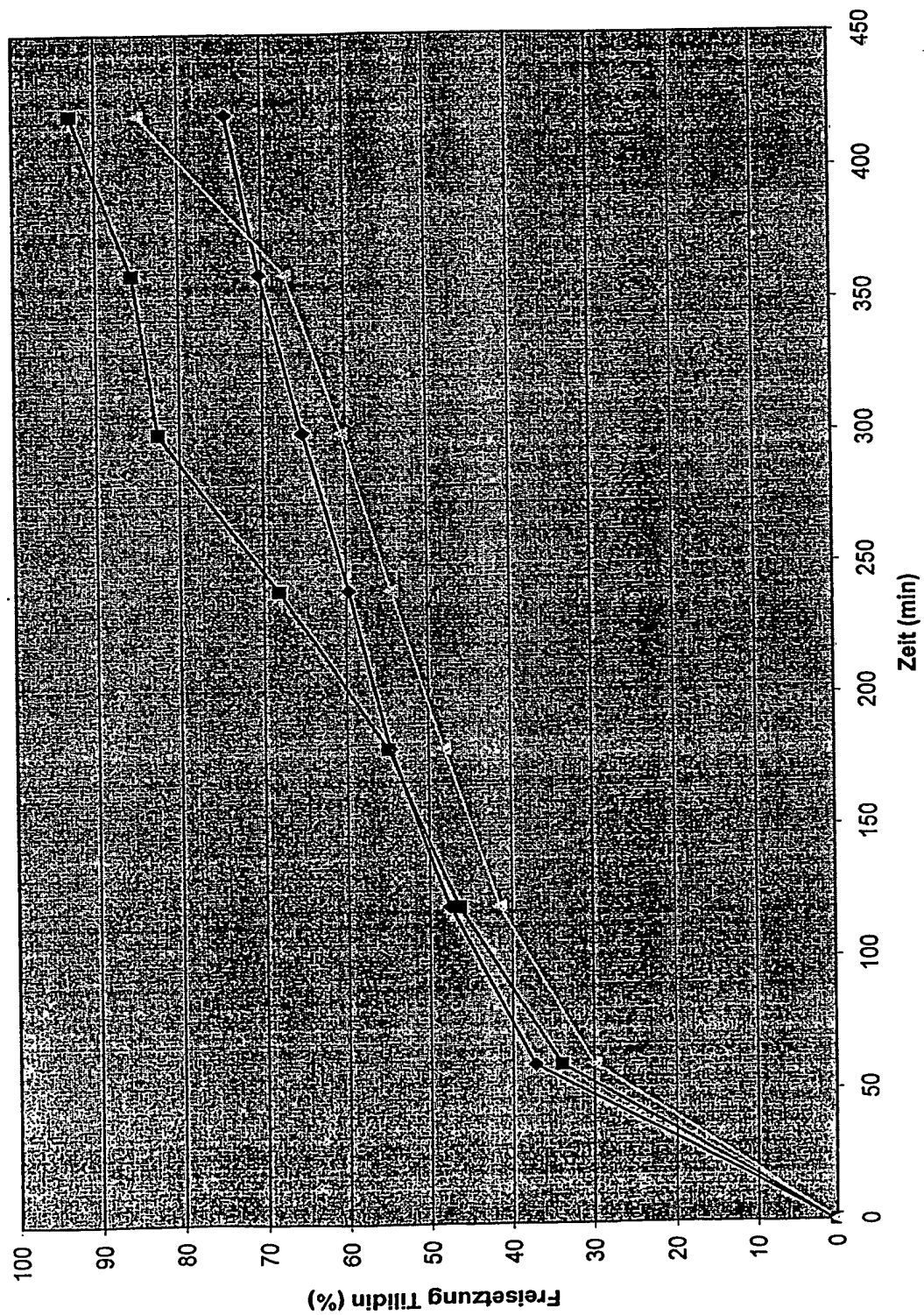


Abbildung 4B

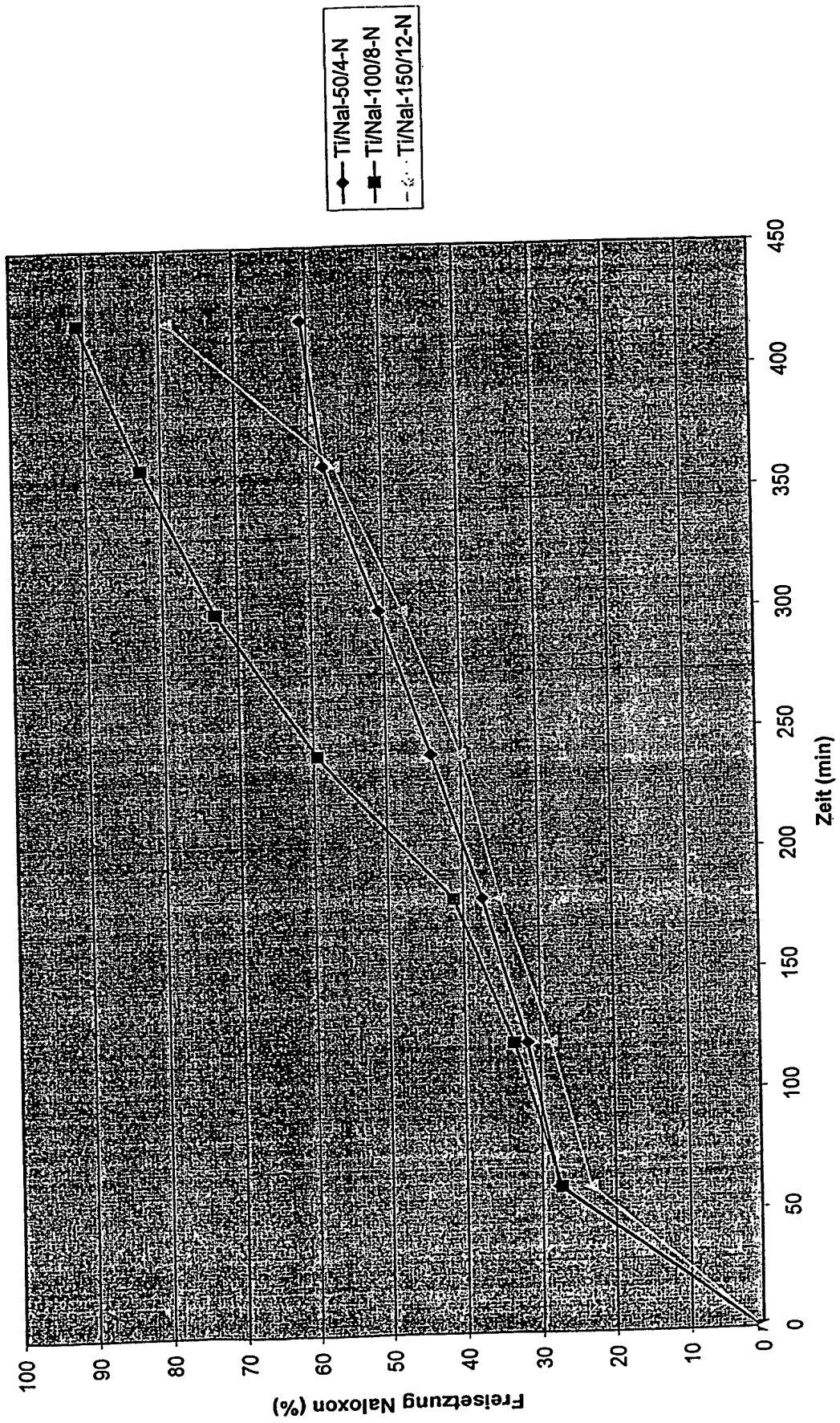


Abbildung 5A: Oberfläche der Ox/Nal-10 Tablette bei 25facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 2 mm.

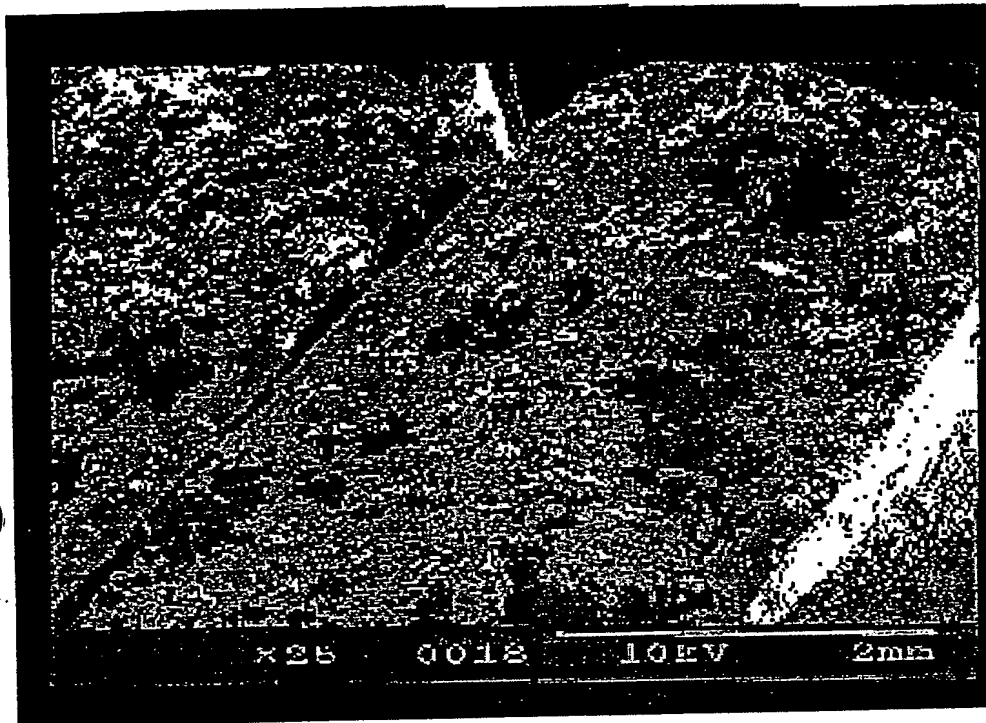


Abbildung 5B: Oberfläche der Ox/Nal-10 Tablette bei 200facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 200 μ m.

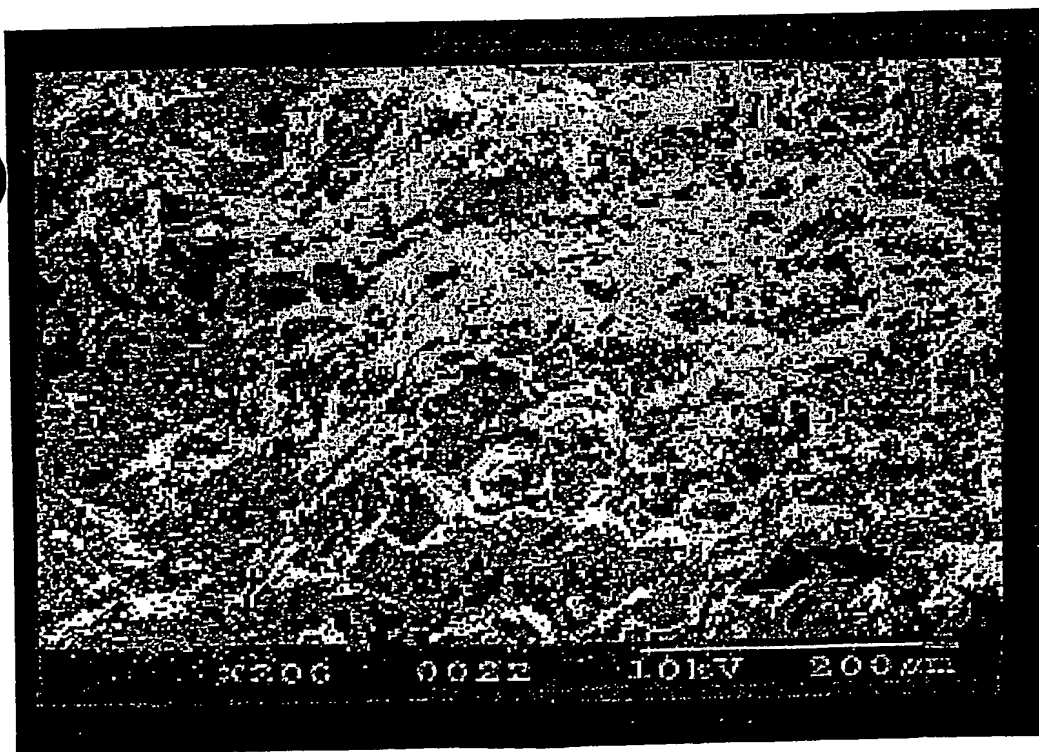


Abbildung 6A: Oberfläche der Oxy/Nal-Extr Tablette bei 40facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 700 μm .



Abbildung 6B: Oberfläche der Oxy/Nal-Extr Tablette bei 100facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 300 μm .

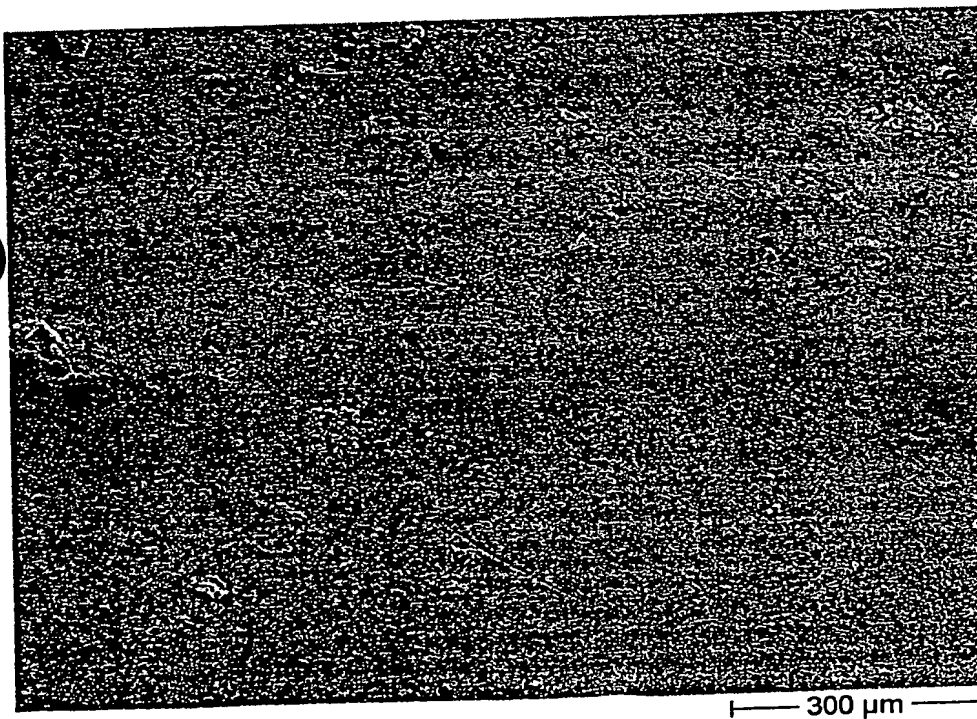


Abbildung 7A: Oberfläche der Valoron® N Tablette bei 25facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 2 mm.

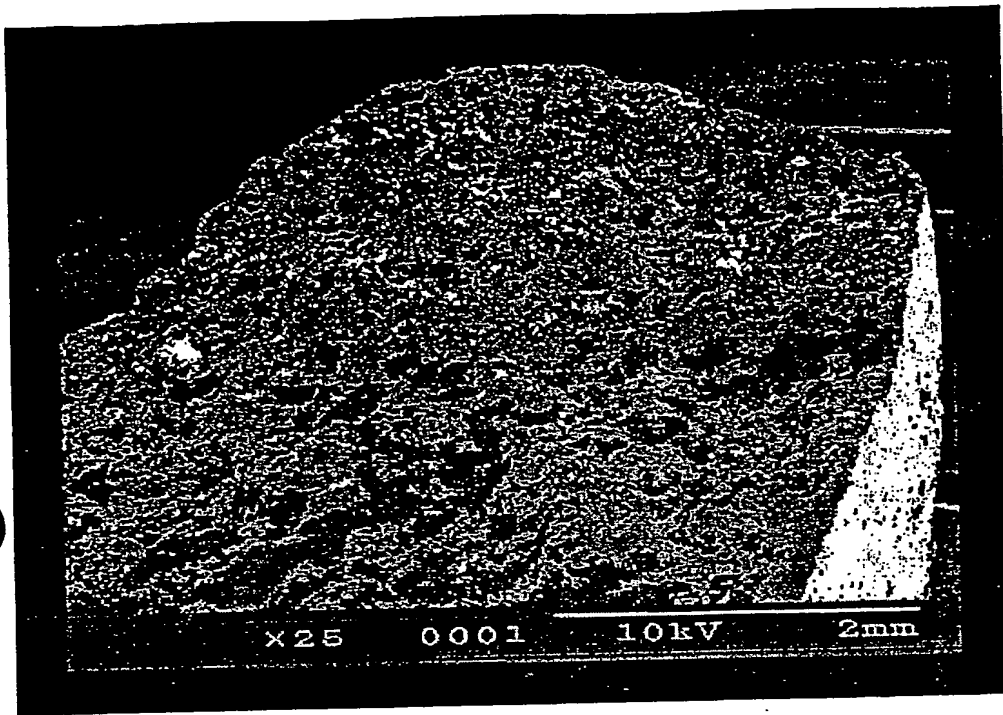


Abbildung 7B: Oberfläche der Valoron® N Tablette bei 100facher Vergrößerung mit Kristallrose (Tilidin, unten links). Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 500 µm.

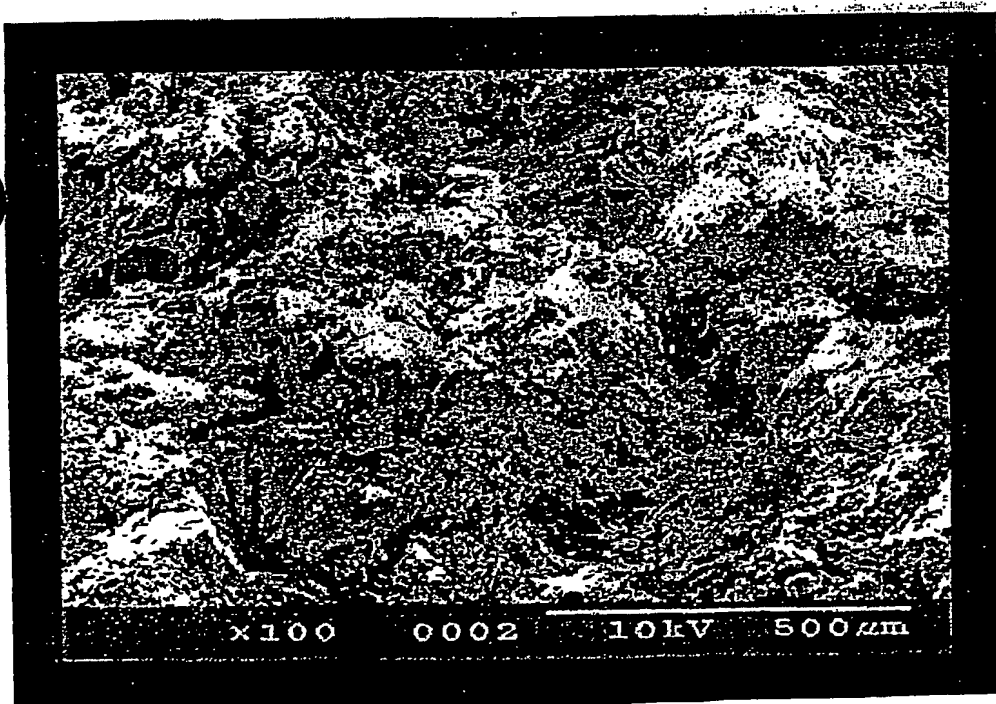


Abbildung 8A

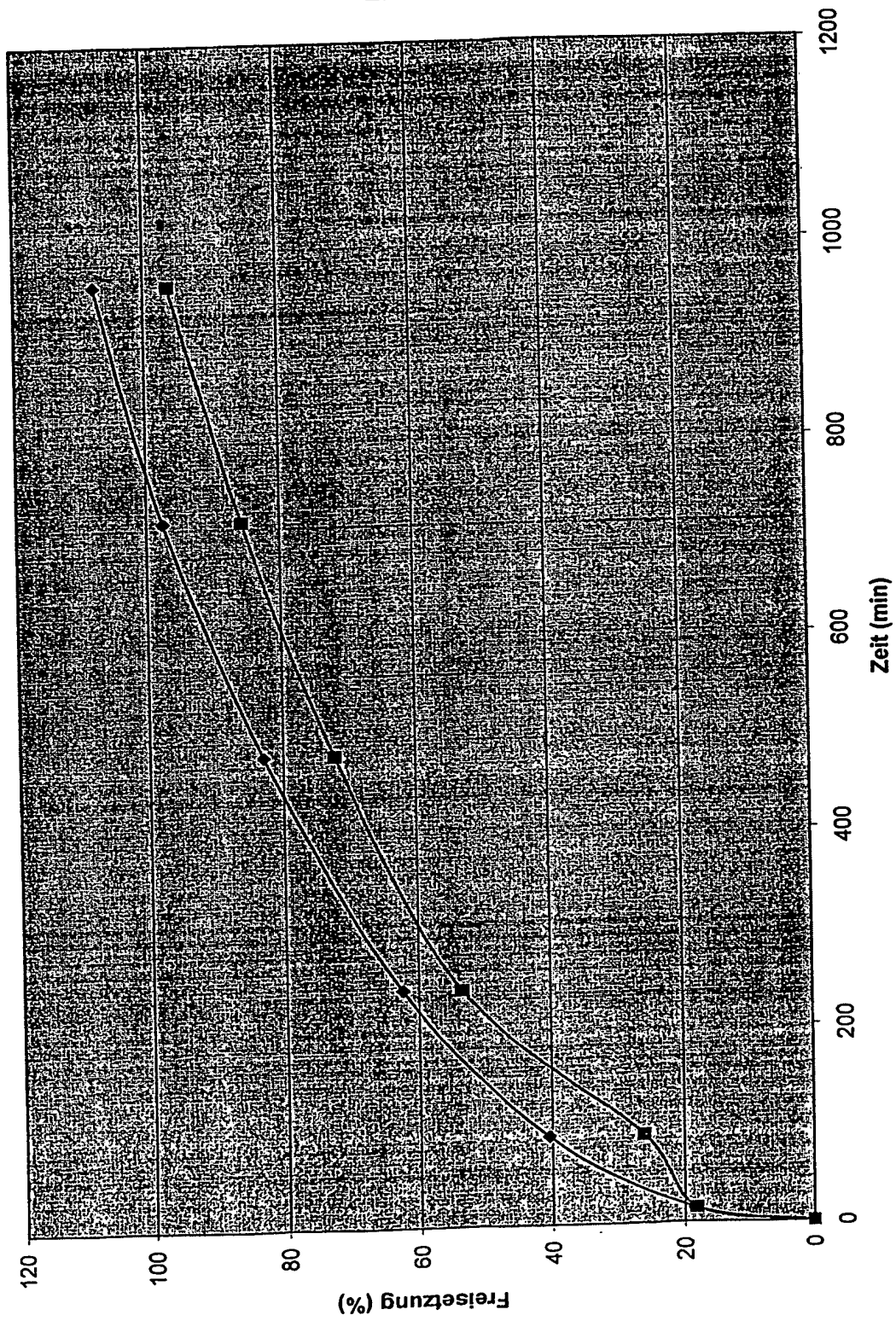


Abbildung 8B

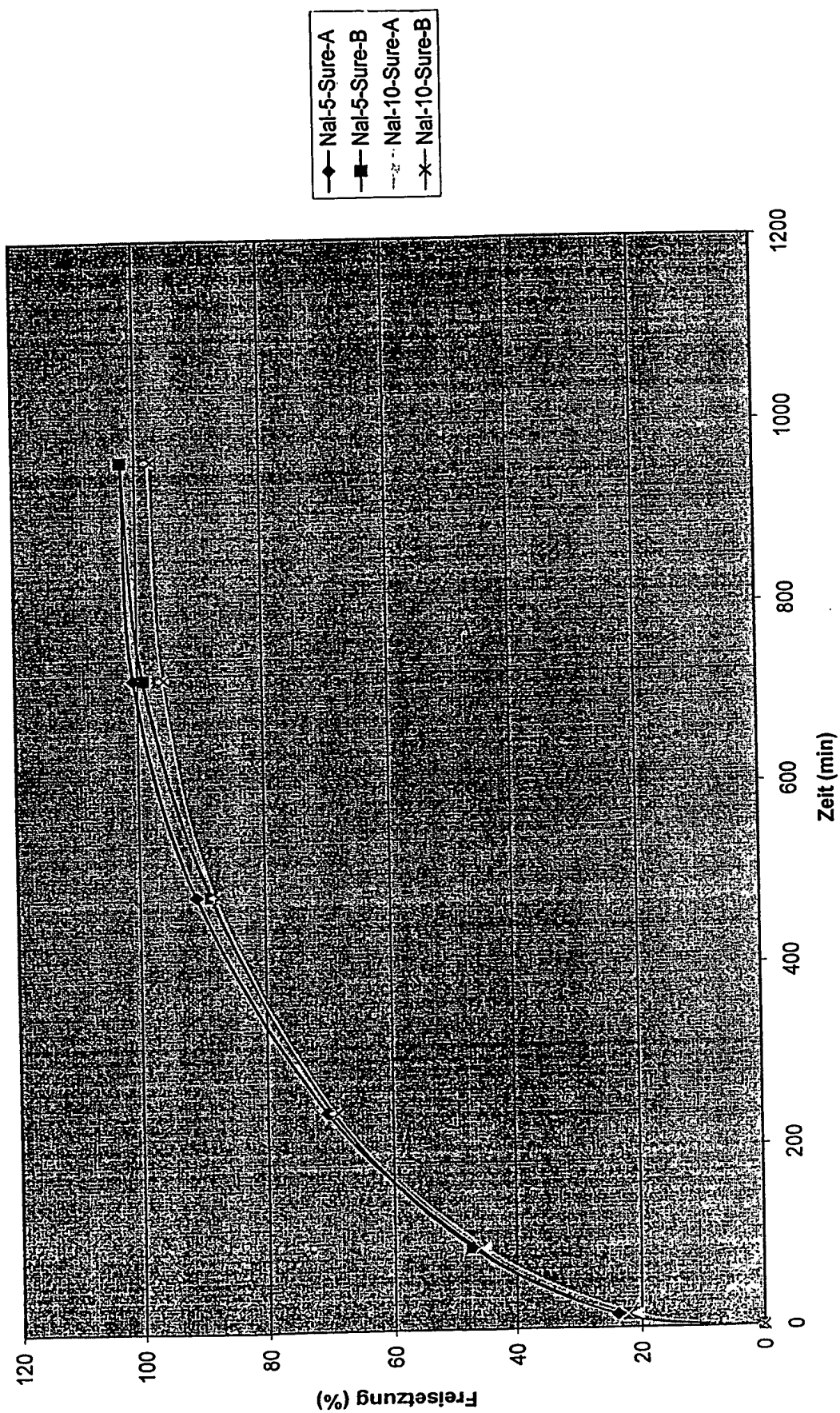


Abbildung 9

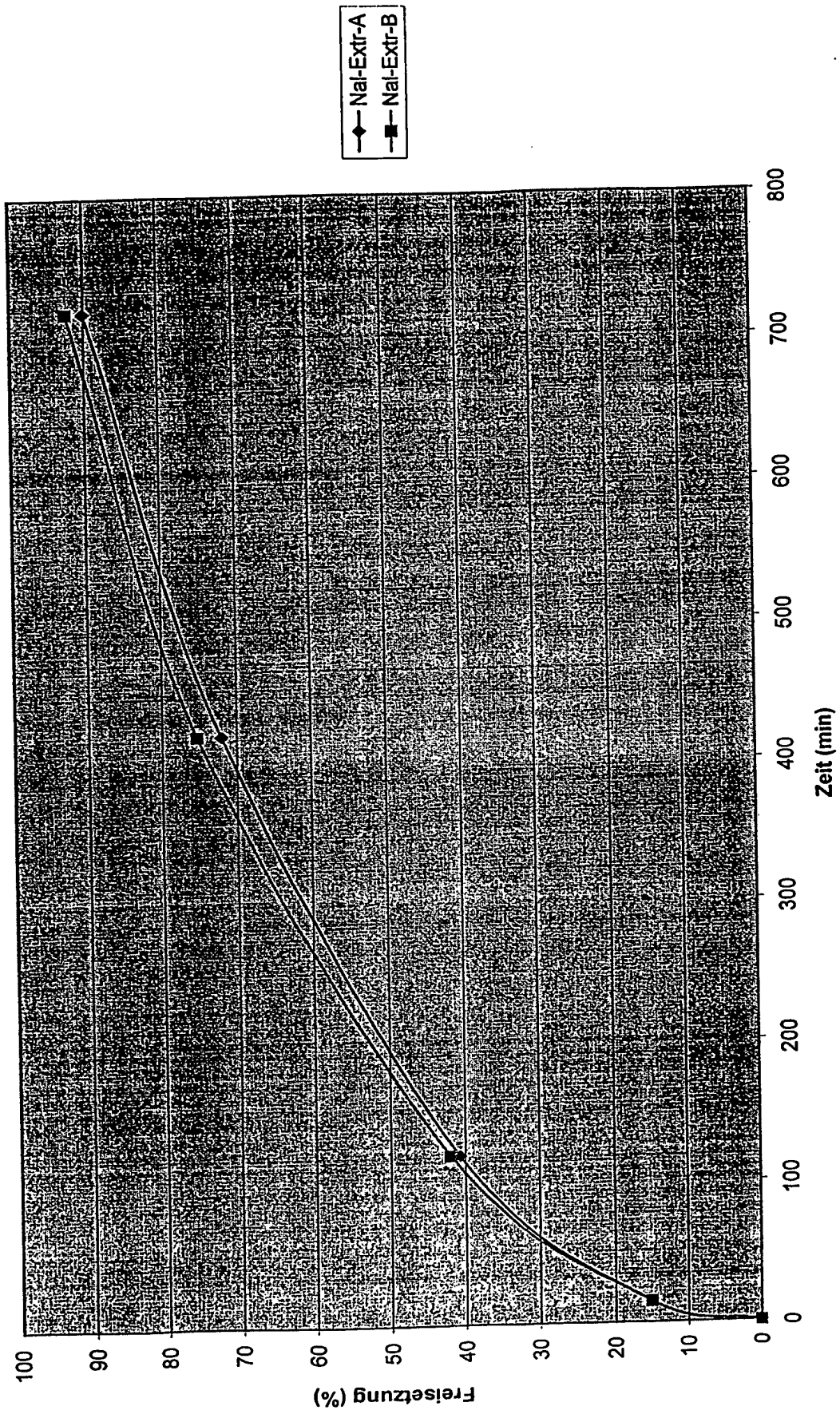


Abbildung 10A: Oberfläche der Nal-5-Eud Tablette bei 25facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 2 mm.

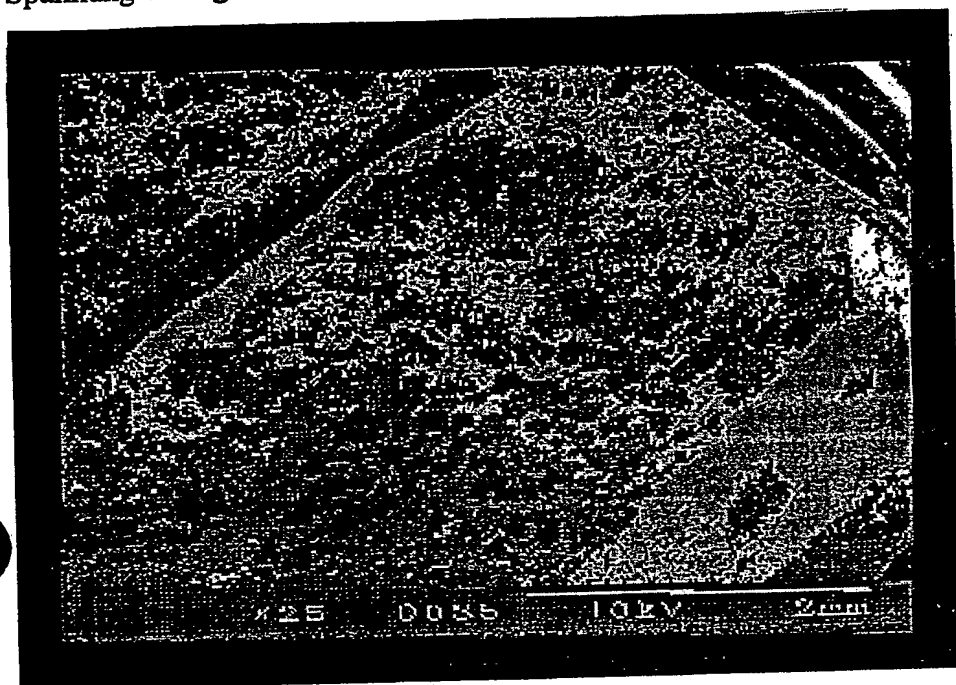


Abbildung 10B: Oberfläche der Nal-5-Eud Tablette bei 200facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 200 µm.

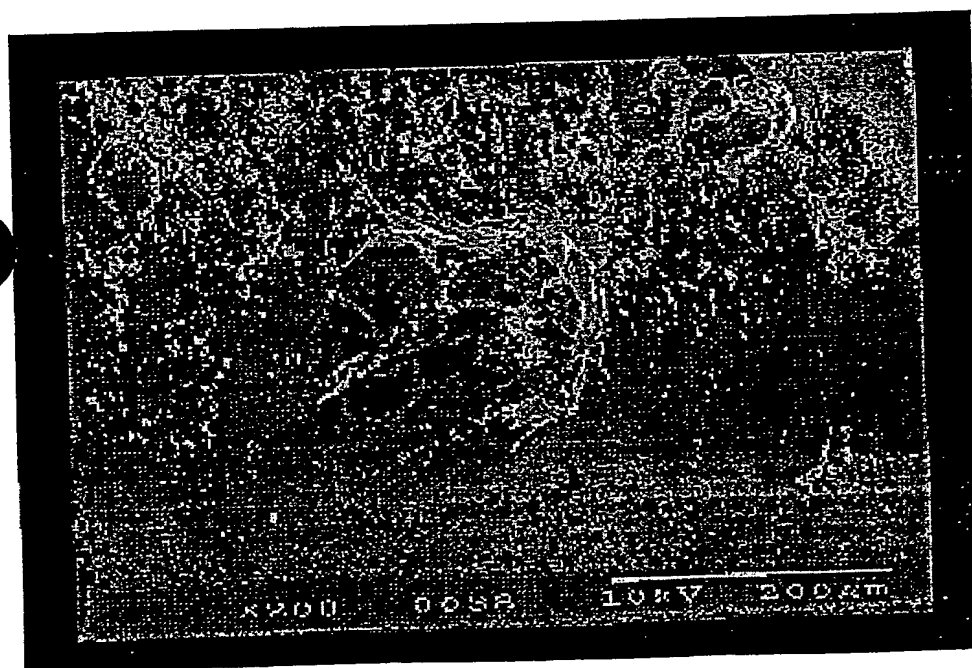


Abbildung 11A: Oberfläche der Nal-Extr Tablette bei 25facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 2 mm.

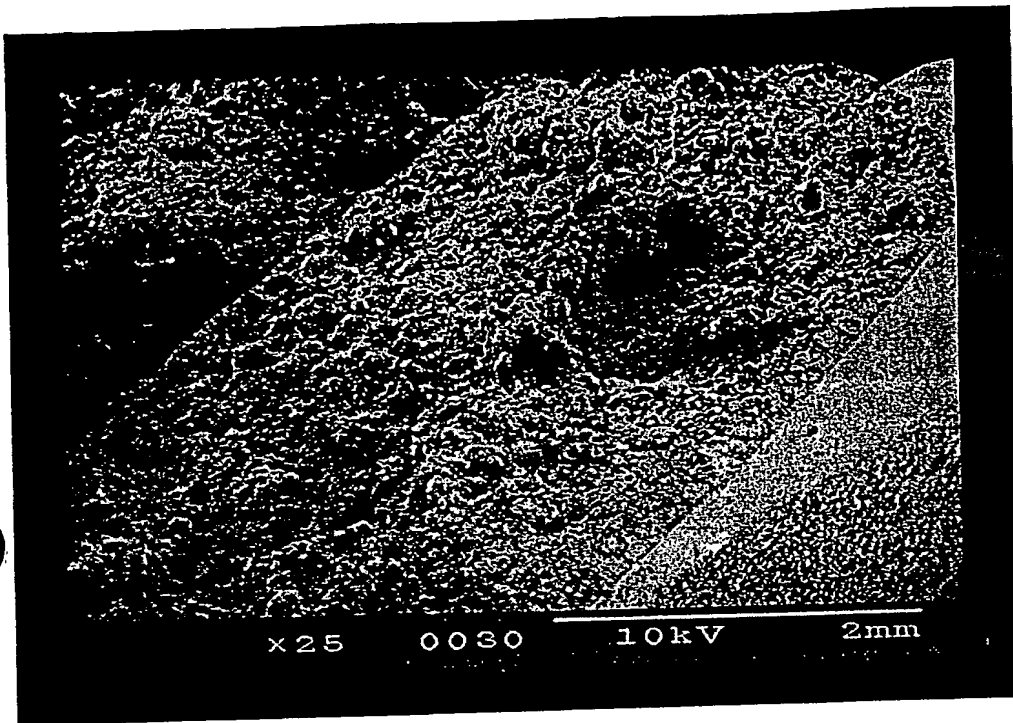


Abbildung 11B: Oberfläche der Nal-Extr Tablette bei 200facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 200 μm .

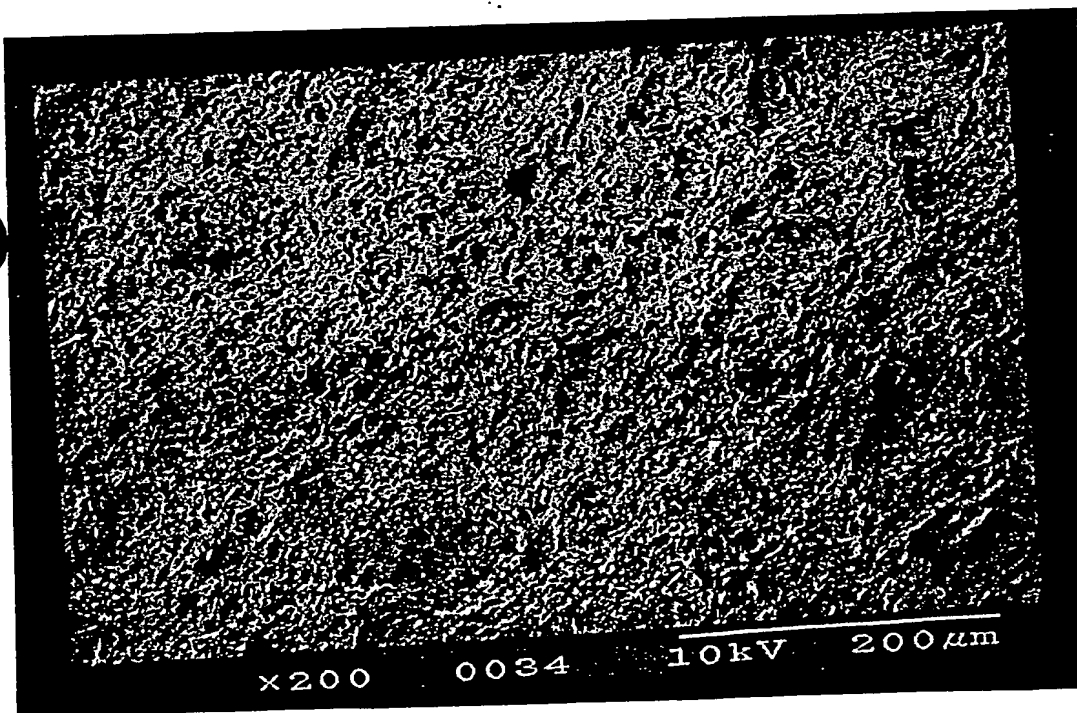


Abbildung 12A: Oberfläche der Nal-10-Sure Granulate bei 30facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 1 mm.

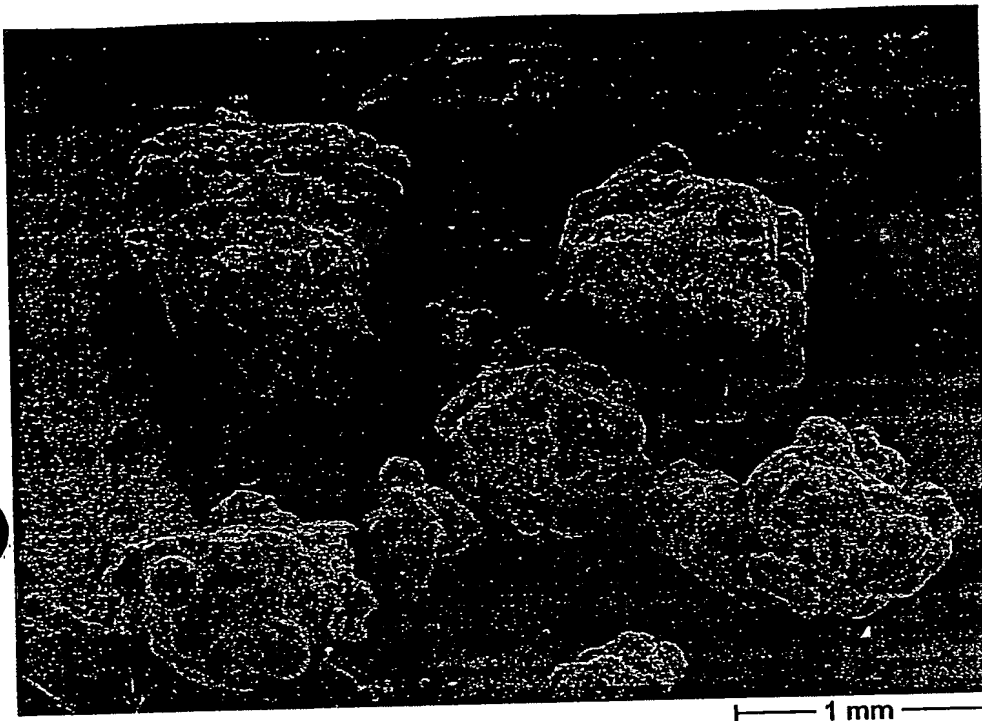


Abbildung 12B: Oberfläche der Nal-10-Sure Granulate bei 200facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 100 µm.



Abbildung 13A: Oberfläche der Nal-Extr Granulate bei 30facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 1 mm.



Abbildung 13B: Oberfläche der Nal-Extr Granulate bei 200facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 100 μ m.



Abbildung 14A

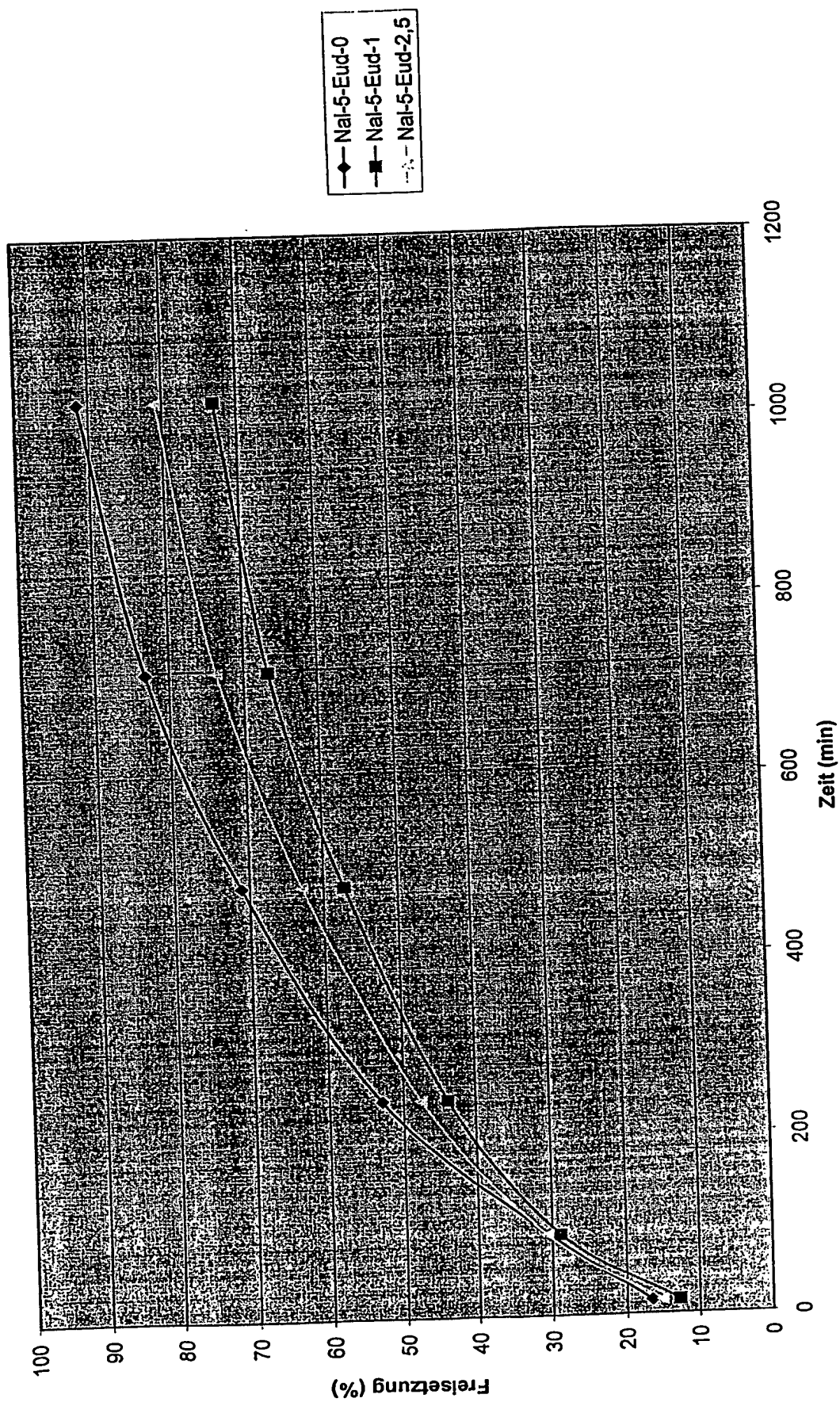
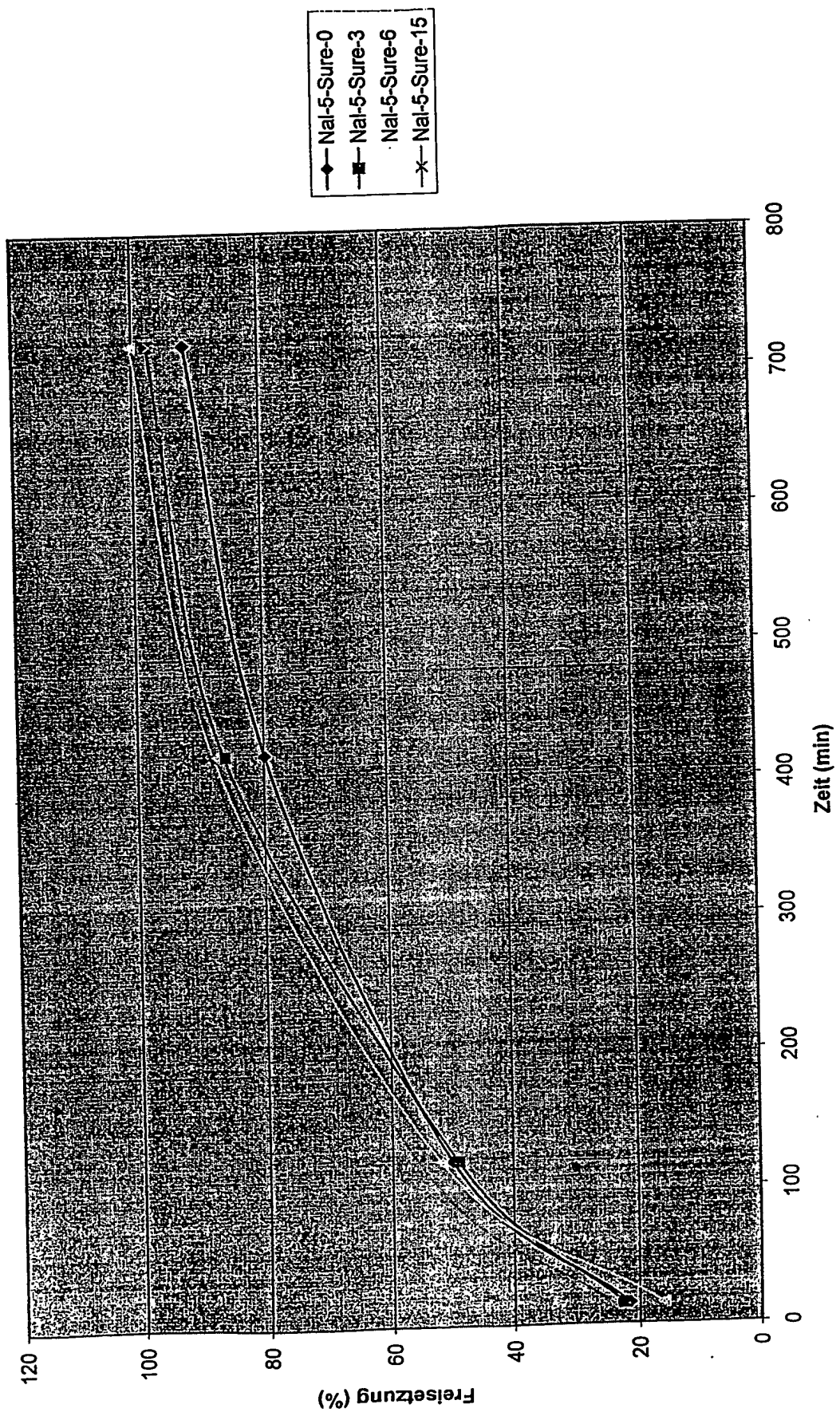


Abbildung 14B



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.